ПРИЛОЖЕНИЕ
к Решению Совета
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. № ____

ПРАВИЛА
надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза

1. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Для целей Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (далее – Правила) используются следующие термины и определения:

1.1. «важная отсутствующая информация (important missing information)» – значимые пробелы в имеющихся знаниях по определенным аспектам безопасности лекарственного препарата или групп пациентов, которым назначается лекарственный препарат;

1.2. «важный идентифицированный риск и важный потенциальный риск (important identified risk and important potential risk)» – идентифицированный риск или потенциальный риск, который может оказать влияние на соотношение польза-риск лекарственного препарата или иметь последствия для общественного здравоохранения;

1.3. «валидированный сигнал (validated signal)» – сигнал, для которого в процессе выполнения валидации и оценке подтверждающих данных установлено, что имеющаяся документация достаточна для предположения о наличии новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между приемом подозреваемого лекарственного препарата и развитием неблагоприятного

последствия и, следовательно, определена необходимость комплекса дальнейших действий по оценке сигнала;

1.4. «воздействие, связанное с родом занятий (occupational exposure)» – воздействие лекарственного препарата, которому подвергся человек в результате выполнения деятельности как профессионального характера, так и не связанного с профессиональной деятельностью;

1.5. «дата окончания сбора данных (data lock point)» – дата завершения сбора данных для включения в периодический обновляемый отчет по безопасности;

1.6. «деятельность по минимизации риска (меры по минимизации риска) (risk minimization activity (risk minimization measure))» – комплекс мероприятий, направленных на предотвращение или уменьшение вероятности возникновения нежелательной реакции, связанной с воздействием лекарственного препарата, либо на уменьшение степени тяжести нежелательной реакции в случае ее развития;

1.7. «завершенное клиническое исследование (испытание) (completed clinical trial)» – исследование, по которому подготовлен заключительный отчет о клиническом исследовании;

1.8. «закрытый сигнал (closed signal)» – сигнал, оценка которого была завершена в отчетный период составления периодического обновляемого отчета по безопасности;

1.9. «идентифицированный риск (identified risk)» – нежелательное последствие фармакотерапии, для которого получено адекватное доказательство наличия взаимосвязи с подозреваемым лекарственным препаратом;

1.10. «индивидуальное сообщение о нежелательной реакции (отчет о нежелательной реакции (на лекарственный препарат)) (individual case safety report (ICSR) (adverse (drug) reaction report))» –информация,

передаваемая в установленых форме и содержании, об одной или нескольких подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственный препарат, возникающих у отдельного пациента в определенный момент времени;

1.11. «источники получения индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях лекарственного препарата по запросу (solicited sources of individual case safety reports)» – организованные системы по сбору данных, которые включают клинические испытания (исследования), реестры, пострегистрационные программы персонализированного использования лекарственного препарата, другие программы по поддержке пациентов и мониторингу заболеваний, опросу пациентов или лечащих врачей или сбор информации об эффективности терапии и приверженности пациентов лечению;

1.12. «качество системы фармаконадзора (quality of a pharmacovigilance system)» – все характеристики системы фармаконадзора, которые, в соответствии с оценкой вероятности, приводят к результатам, соответствующим целям системы фармаконадзора;

1.13. «клиническое исследование (испытание) (clinical trial (study))» – клиническое изучение, удовлетворяющее хотя бы одному из нижеследующих условий:

а) назначение субъекту исследования конкретной терапевтической стратегии (вмешательства) происходит заранее и не является рутинной клинической практикой[1] в государстве – члене Евразийского экономического союза, исследовательские центры которого принимают участие в данном клиническом исследовании;

---

[1] В контексте настоящих Правил, термин «рутинная клиническая практика» обозначает шаблонные (однотипные) медицинские диагностические и лечебные процедуры, технологии или мероприятия, которые выполняются для данной группы пациентов или данного стандарта оказания медицинской помощи.

б) решение о назначении исследуемого лекарственного препарата принимается совместно с решением о включении субъекта в клиническое изучение; или

в) субъектам исследования, помимо процедур рутинной клинической практики, выполняются дополнительные процедуры диагностики или мониторинга;

1.14. «контроль и обеспечение качества системы фармаконадзора (quality control and assurance)» – мониторинг, оценка, обеспечение эффективности и соответствия установленным требованиям структурных элементов и процессов системы фармаконадзора;

1.15. «лекарственное средство (medicinal product)» – средство, представляющее собой или содержащее вещество или комбинацию веществ, предназначенную для лечения, профилактики заболеваний человека или восстановления, коррекции или изменения физиологических функций, посредством фармакологического, иммунологического либо метаболического воздействия, или для диагностики заболеваний и состояний человека;

1.16. «лекарственный препарат (drug, remedy)» – лекарственное средство, в виде лекарственной формы, вступающее в контакт с организмом человека;

1.17. «ошибка применения лекарственного препарата (medication error)» – любая непреднамеренная ошибка работника системы здравоохранения, пациента или потребителя в назначении, отпуске, дозировке, введении или приеме лекарственного препарата;

1.18. «международная дата одобрения разрабатываемого лекарственного препарата (МДОРЛС) (Development international birth date (DIBD))» – дата первого одобрения (или авторизации) для проведения интервенционного клинического исследования в любой из стран мира;

1.19. «международная дата регистрации (МДР) (International birth date (IBD))» – дата первой регистрации (одобрения к применению) в любой стране мира лекарственного препарата, содержащего определенное действующее вещество;

1.20. «Надлежащая практика фармаконадзора (НПФ) (Good Pharmacovigilance practices (GVP))» – руководство по осуществлению фармаконадзора в странах Евразийского экономического союза, разработанное уполномоченными органами[2] государств – членов Евразийского экономического союза и заинтересованными сторонами;

1.21. «нежелательная реакция (adverse reaction)» – непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная с применением лекарственного (исследуемого) препарата и предполагающая наличие, как минимум, возможной взаимосвязи с применением подозреваемого лекарственного (исследуемого) препарата.

Нежелательные реакции могут возникать при применении лекарственного препарата в соответствии или с нарушением одобренной общей характеристикой лекарственного препарата или инструкции по медицинскому применению, либо в результате воздействия, связанного с родом занятий. Случаи применения не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению включают применение вне общей характеристики или инструкции, передозировку, злоупотребление, неправильное употребление и медицинские ошибки;

1.22. «нежелательное явление (adverse event)» – любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента или субъекта

[2] В контексте настоящих Правил под уполномоченными органами государств-членов Союза понимаются органы государственного управления в сфере обращения лекарственных средств, а также подчиненные им организации, которым данными органами делегированы полномочия по осуществлению функций фармаконадзора.

клинического исследования (испытания), которому назначался лекарственный (исследуемый) препарат, независимо от причинно-следственной связи с его применением.

Нежелательное явление может представлять собой любое неблагоприятное и непреднамеренное изменение (в том числе – отклонение лабораторного показателя от нормы), симптом или заболевание, время возникновения которых не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного препарата, вне зависимости от наличия или отсутствия взаимосвязи с применением лекарственного препарата;

1.23. «неинтервенционное исследование (испытание) (non-interventional studies)» – исследование (испытание), которое соответствует следующим требованиям:

а) лекарственный препарат назначается в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата;

б) решение о назначении пациенту определенного лечения не принимается заранее согласно протоколу исследования, но рутинной клинической практике, и назначение лекарственного препарата четко отделено от решения о включении пациента в исследование;

в) к пациентам не применяются какие-либо дополнительные диагностические или контрольные процедуры, а для анализа полученных данных используют эпидемиологические методы.

Неинтервенционные исследования (испытания) определяются применяемым методологическим подходом, а не научными целями. Неинтервенционные исследования (испытания) включают исследования базы данных или пересмотр медицинских карт, в которых уже описаны все рассматриваемые явления (в частности: исследования случай-контроль, перекрестные и когортные исследования). Неинтервенционные

исследования также включают исследования, подразумевающие сбор первичных данных (в частности: проспективные неинтервенционные исследования и реестры, в которых фиксируются полученные данные рутинного лечебного процесса), при условии выполнения вышеизложенных условий.

В данном контексте могут проводиться интервью, опросы и отбираться пробы крови в рамках обычной клинической практики;

1.24. «непредвиденная нежелательная реакция (unexpected adverse reaction)» – нежелательная реакция, характер, степень тяжести или исход которой не соответствует информации в действующей общей характеристике лекарственного препарата либо в брошюре исследователя для незарегистрированного лекарственного препарата;

1.25. «неправильное применение (misuse)» – намеренное и ненадлежащее применение лекарственного препарата, которое не соответствует одобренному в общей характеристике лекарственного препарата или инструкции по медицинскому применению;

1.26. «злоупотребление лекарственным препаратом (abuse of a medicinal products)» – постоянное или разовое чрезмерное употребление лекарственного препарата, которое сопровождается неблагоприятными физиологическими или психологическими эффектами;

1.27. «новый идентифицированный сигнал (newly identified signal)» – сигнал, впервые идентифицированный в течение отчетного периода периодического обновляемого отчета по безопасности, с указаниями дальнейших действий для его оценки;

1.28. «мастер-файл системы фармаконадзора (МФСФ) (pharmacovigilance system master file (PSMF))» – подробное описание системы фармаконадзора, применяемой держателем регистрационного

удостоверения по отношению к данным об одном или нескольких зарегистрированных лекарственных препаратах;

1.29. «отсутствующая информация (missing information)» – недостаток сведений по безопасности или об особенностях применения лекарственного препарата у определенных групп пациентов, которые могут являться клинически значимыми;

1.30. «отчет по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата (РООБ) (development safety update report (DSUR))» – формат и содержание периодического обновляемого отчета по безопасности лекарственного препарата, находящегося на разработке;

1.31. «передозировка (overdose)» – применение лекарственного препарата за один прием либо в течение дня в количестве, которое превышает рекомендуемую максимальную суточную дозу в соответствии с одобренной общей характеристикой лекарственного препарата. Учитывается также кумулятивный эффект, связанный с передозировкой;

1.32. «периодический обновляемый отчет по безопасности (ПООБ) (periodic safety update report (PSUR))» – форма и содержание отчета для представления оценки соотношения польза-риск лекарственного препарата держателем регистрационного удостоверения в определенные периоды времени в течение пострегистрационного этапа;

1.33. «план управления рисками (risk management plan)» – подробное описание системы управления рисками;

1.34. «пострегистрационное исследование безопасности (ПРИБ) (post-authorisation safety study (PASS))» – любое исследование (испытание), имеющее отношение к зарегистрированному лекарственному препарату, проведенное с целью определения, характеристики или количественной оценки угрозы безопасности, подтверждения профиля безопасности

лекарственного препарата или оценки эффективности мер по управлению рисками.

Пострегистрационное исследование безопасности может быть интервенционным клиническим исследованием или может придерживаться наблюдательного неинтервенционного дизайна исследования.

1.35. «потенциальный риск (potential risk)» – нежелательное последствие фармакотерапии, в отношении которого имеются основания для подозрений по наличию взаимосвязи с лекарственным препаратом, однако данная взаимосвязь надлежащим образом не была подтверждена;

1.36. «потребитель (consumer)» – лицо, не являющееся работником системы здравоохранения, например, пациент, адвокат, друг или родственник (родитель) ребенок пациента;

1.37. «применение «вне инструкции» (off-label)» – намеренное применение лекарственного препарата с медицинской целью не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению;

1.38. «проблема по безопасности (safety concern)» – важный идентифицируемый риск, важный потенциальный риск или важная отсутствующая информация.

1.39. «продолжающееся клиническое исследование (ongoing clinical trail)» – исследование (испытание), в которое началось включение пациентов, либо исследование (испытание) проводится на текущий момент времени, либо завершен анализ, но финального отчета о клиническом исследовании (испытании) не имеется;

1.40. «риски, связанные с применением лекарственного препарата (risks related to use of a medicinal product)» – любой риск, связанный с качеством, безопасностью или эффективностью лекарственного препарата

по отношению к здоровью пациентов или населения или любой риск, ведущий к нежелательному воздействию на окружающую среду;

1.41. «серьезная нежелательная реакция (serious adverse reaction)» – нежелательная реакция, которая приводит к смерти, представляет угрозу для жизни, требует госпитализации пациента или ее продления, приводит к стойкой либо выраженной нетрудоспособности или инвалидности, к врожденным аномалиям или порокам развития, требует медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных состояний.

Любая непреднамеренная подозреваемая передача инфекционного агента через лекарственный препарат также считается серьезной нежелательной реакцией;

1.42. «сигнал (signal)» – информация, поступающая от одного или нескольких источников, которая предполагает наличие новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи между воздействием лекарственного препарата и нежелательным явлением или совокупностью взаимосвязанных нежелательных явлений, оцениваемая как достаточная для дальнейших действий по верификации сигнала. Как правило, для генерирования сигнала требуется более одного единичного сообщения в зависимости от серьезности нежелательного явления и качества информации;

1.43. «сигнал, по которому выполняется работа (ongoing signal)» – сигнал, который был выявлен до отчетного периода периодического обновляемого отчета по безопасности и на дату окончания сбора данных находился в процессе оценки;

1.44. «система качества системы фармаконадзора (quality system of a pharmacovigilance system)» – организационная структура, обязанности, процедуры, процессы и ресурсы системы фармаконадзора, включая

надлежащее управление ресурсами, документацией и соответствие нормам регулирования;

1.45. «система управления рисками (risk management system)» – комплекс действий и мероприятий по фармаконадзору, направленных на выявление, характеристику, предотвращение или минимизацию рисков, связанных с лекарственными препаратами, включая оценку эффективности данных мероприятий и деятельности;

1.46. «система фармаконадзора (pharmacovigilance system)» – система, организуемая держателями регистрационных удостоверений и уполномоченными органами государств – членов Евразийского экономического союза для выполнения задач и обязанностей по фармаконадзору, предназначенная для контроля безопасности лекарственных препаратов, своевременного выявления всех изменений в оценке соотношения польза-риск лекарственных препаратов, разработки и внедрения мер по обеспечению применения лекарственных препаратов при превышении пользы над риском;

1.47. «соотношение польза-риск (risk-benefit balance)» – оценка положительных терапевтических эффектов лекарственного препарата по отношению к рискам, связанным с его применением (понятие риска включает любой риск, связанный с качеством, безопасностью или эффективностью лекарственного препарата по отношению к здоровью пациента или населения);

1.48. «перечень основных данных по лекарственному препарату держателя регистрационного удостоверения (ПОДЛС) (Company Core Data Sheet (CCDS))» – документ, разработанный держателем регистрационного удостоверения, наряду с информацией о безопасности, содержит материал, имеющий отношение к указаниям по применению, дозировке,

фармакологическим свойствам и другой информации, касающейся лекарственного препарата;

1.49. «основная информация по безопасности держателя регистрационного удостоверения (ОИБК) (Company core safety information (CCSI))» – вся информация, имеющая отношение к безопасности лекарственного препарата и содержащаяся в перечне основных данных по лекарственному препарату держателя регистрационного удостоверения, разработанная держателем регистрационного удостоверения, и которая, по заявлению держателя регистрационного удостоверения представляется в уполномоченные органы государств – членов Евразийского экономического союза, на рынках которых реализуется данный лекарственный препарат, за исключением случаев, когда изменения в информацию вносятся по требованию этих уполномоченных органов. ОИБК представляет собой информацию справочного характера, которая определяет статус перечисленных и неперечисленных нежелательных реакций с целью составления периодического обновляемого отчета по безопасности лекарственного препарата, но которая не определяет ожидаемые и неожиданные нежелательные реакции для выполнения требований по незамедлительному представлению сообщений о нежелательных реакциях;

1.50. «спонтанное сообщение (спонтанное извещение) (spontaneous report (spontaneous notification))» – добровольная передача данных работником сферы здравоохранения или потребителем уполномоченному органу государства – члена Евразийского экономического союза, держателю регистрационного удостоверения или другой уполномоченной организации (в том числе, Всемирной организации здравоохранения, региональным центрам фармаконадзора, токсикологическим центрам), которые содержат описание одной или нескольких нежелательных реакций у пациента, принимавшего один или несколько лекарственных

препаратов, и которые не были получены в ходе проведения клинического исследования или любого иного метода организованного сбора данных;

1.51. «справочная информация по безопасности лекарственного препарата (reference safety information)» – информация, включенная в основную информацию по безопасности держателя регистрационного удостоверения (СБК);

1.52. «существенные изменения показаний к медицинскому применению (significant change in indication)» – изменения показаний к применению, которые включают изменение разрешенного(ых) показания(ий) к применению лекарственного препарата, при котором новая целевая популяция существенно отличается от той, для которой первоначально было разрешено применение лекарственного препарата; включение нового нозологического показания к применению, новой возрастной группы (например, педиатрические показания), изменение степени тяжести показания от более тяжелого состояния к менее тяжелому; переход от второй линии терапии к первой линии и иные изменения, существенно влияющие на соотношение польза-риск лекарственного препарата.

1.53. «требования к уровню качества (quality requirements)» – характеристики системы качества, которые с определенной вероятностью приводят к достижению требуемых результатов или целей;

1.54. «фармаконадзор (pharmacovigilance)» – вид деятельности, направленный на выявление, оценку, понимание и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов;

1.55. «целевая популяция (лечение) (лечение целевой популяции) (target population (treatment) (treatment population target)) – пациенты, которым может назначаться лекарственный препарат в соответствии с

одобренными показанием(-ями) к применению и противопоказаниями в действующей редакции общей характеристики лекарственного препарата.

2. ТРЕБОВАНИЯ К СИСТЕМЕ КАЧЕСТВА

2.1. Система качества.

2.1.1. Система качества является неотъемлемой составляющей системы фармаконадзора. Система качества должна охватывать организационную структуру, области ответственности, процедуры, процессы и ресурсы системы фармаконадзора. Система качества должна включать надлежащее управление ресурсами, контроль соответствия требованиям права Союза и законодательства государства-члена (нормам регулирования) и управление документацией.

2.1.2. Система качества предусматривает:

а) создание структуры системы и планирование интегрированных и согласованных процессов (планирование качества);

б) выполнение задач и обязанностей системы качества (контроль качества);

в) контроль и оценку эффективности работы структур и процессов системы качества (обеспечение качества);

г) корректировку и улучшение структуры и процессов системы качества (улучшение качества).

2.1.3. Общими целями системы качества в системе фармаконадзора являются:

а) выполнение требований права Союза и законодательства государства-члена (норм регулирования) и обязанностей по фармаконадзору;

б) предотвращение нежелательных последствий применения зарегистрированных лекарственных препаратов;

в) обеспечение применения лекарственных препаратов при превышении пользы над риском;

г) содействие защите здоровья пациентов и общественного здоровья.

2.2. Принципы надлежащей практики фармаконадзора.

2.2.1. Для выполнения общих целей качества, изложенных в пункте 2.1.3. настоящих Правил, следует придерживаться следующих принципов при разработке систем и процессов, а также выполнения всех задач и обязанностей:

а) обеспечение удовлетворения требований пациентов, медицинских работников и общества в целом в отношении безопасности лекарственных препаратов;

б) обеспечение эффективного руководства по внедрению системы качества и мотивации персонала;

в) вовлечение всех сотрудников организации (предприятия) в процесс поддержки системы фармаконадзора на уровне возложенных на них обязанностей;

г) вовлечение всех сотрудников организации в постоянный процесс повышения качества системы фармаконадзора;

д) организация ресурсной базы и поставленных перед системой фармаконадзора задач в форму структур и процессов таким образом, чтобы обеспечивать активную, соответствующую уровню риска, непрерывную работу по фармаконадзору;

е) необходимо учитывать и оценивать все имеющиеся доказательные данные по соотношению польза-риск и все данные, которые могут оказать влияние на данное соотношение и применение лекарственного препарата, должны рассматриваться и оцениваться для принятия дальнейших решений;

ж) содействие развитию эффективного сотрудничества между разработчиками, держателями регистрационных удостоверений, уполномоченными органами государств – членов Евразийского экономического союза (далее соответственно – государства-члены, Союз), учреждениями здравоохранения, пациентами, медицинскими работниками, научными организациями и другими заинтересованными сторонами в соответствии с условиями действующего законодательства.

2.3. Ответственные за систему качества.

2.3.1. Обеспечение работы системы фармаконадзора в соответствии с требованиями к системе качества является ответственностью всех специалистов, выполняющих работу по организации системы качества. Необходимо обеспечить системный подход по внедрению и поддержанию системы качества на надлежащем уровне. Организация должна обеспечить достаточное количество компетентных и обученных специалистов, имеющих соответствующую профессиональную подготовку, для выполнения требуемого объема работ по фармаконадзору на надлежащем уровне.

2.3.2. Руководителями организации должен быть обеспечен системный подход к обеспечению качества. Руководители организаций в рамках выполнения функций по обеспечению системного подхода несут ответственность за:

а) обеспечение документирования системы качества в соответствии с настоящими требованиями;

б) обеспечение надлежащего контроля и документирования всех изменений в системе фармаконадзора и системе качества фармаконадзора;

в) обеспечение возможности обучения;

г) обеспечение требуемыми ресурсами (в том числе, необходимыми помещениями, оборудованием и т.д.);

д) выполнение регулярной оценки работы системы фармаконадзора, включая интегрированную систему качества, с подтверждением ее эффективности. При необходимости должны реализовываться требуемые корректировочные и предупредительные мероприятия;

е) обеспечение наличия эффективного механизма реализации соответствующих мер в случае выявления изменений профиля безопасности разрабатываемых и выпускаемых лекарственных препаратов;

ж) обеспечение своевременного выявления и принятия при необходимости корректировочных и предупредительных мер в случае несоблюдения требований к качеству системы фармаконадзора;

з) обеспечение проведения регулярных аудитов системы.

2.4. Обучение персонала.

2.4.1. Возможность обеспечения требуемого качества выполнения процессов по фармаконадзору и получаемых результатов непосредственно связана с наличием достаточного количества компетентного, квалифицированного и обученного персонала.

2.4.2. В организации должен быть разработан и выполняться план обучения специалистов по фармаконадзору. Обучение должно включать вводное обучение и последующее обучение на протяжении всего периода работы в соответствии с выполняемыми функциями и поставленными задачами. Обучение должно быть направлено на повышение соответствующих профессиональных навыков, внедрение научных достижений в практику и выполняемые процедуры, обеспечение соответствия всех специалистов требованиям к квалификации, профессиональным навыкам, знаниям и пониманию выполняемых процедур по фармаконадзору. Все специалисты должны быть обучены выполнению процедур, предусмотренных при выявлении изменений профиля безопасности лекарственных препаратов.

2.4.3. Действующие в организации процессы по проведению обучения должны предусматривать элементы контроля результатов обучения по достижению требуемого понимания и выполнения функций по фармаконадзору.

2.4.4. В организации требуется проведение соответствующего обучения определенным аспектам фармаконадзора специалистов других подразделений, деятельность которых может повлиять на показатели системы фармаконадзора и выполнение функций по фармаконадзору. Указанная деятельность включает, но не ограничивается следующими видами: проведение клинических исследований (испытаний), работа с жалобами, подготовка медицинской информации, продажа и маркетинг, подготовка регистрационных документов, правовые вопросы и аудит.

2.5. Средства и оборудование для фармаконадзора.

2.5.1. Достижение требуемого уровня качества в осуществлении процессов фармаконадзора и получаемых результатах связано также с обеспечением системы необходимыми средствами и оборудованием, используемыми в этих процессах.

Достижение требуемого уровня качества в осуществлении процессов фармаконадзора и получаемых результатах связано также с обеспечением системы необходимыми средствами и оборудованием, используемыми в этих процессах.

2.5.2. Средства и оборудование должны располагаться, быть сконструированными, адаптированными и обслуживаемыми таким образом, чтобы соответствовать поставленной цели согласно целям качества в фармаконадзоре. Средства, оборудование и их функциональные свойства, важные для осуществления фармаконадзора, подлежат соответствующей проверке, квалификации и (или) валидации для подтверждения соответствия предназначенной цели. Для определения

масштаба проверки, квалификации или валидации следует использовать документированную оценку риска. Этот метод управления рисками необходимо применять в течение всего срока эксплуатации средств и оборудования, с учетом таких факторов, как влияние на безопасность пациента и качество данных, а также сложность соответствующих средств и оборудования.

2.6. Обеспечение соответствия требованиям права Союза и законодательства государства-члена (нормам регулирования) держателями регистрационных удостоверений.

2.6.1. В целях обеспечения соответствия требованиям права Союза и законодательства государства-члена (нормам регулирования) держателями регистрационных удостоверений должны выполняться специальные процессы по обеспечению качества системы, целью которых является:

а) выполнение постоянного мониторинга данных по фармаконадзору, разработка и внедрение мер минимизации риска при определении их необходимости, надлежащая оценка данных по безопасности вне зависимости от источника их получения (со стороны пациентов, медицинских и фармацевтических работников, опубликованных в медицинской литературе, выявленных в ходе пострегистрационных исследований);

б) выполнение научной оценки всей информации по профилю безопасности лекарственного препарата, включая информацию о нежелательных реакциях, развившихся в том числе при применении не в соответствии с утвержденной общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению;

в) выполнение требований законодательства по представлению в уполномоченный орган государства-члена информации о нежелательных реакциях и иной информации по безопасности. С целью надлежащего

выполнения данной функции и обеспечения качества, целостности и полноты представляемой информации, надлежащей валидации сигналов, а также исключения дублирования сообщений, должны быть разработаны и внедрены соответствующие стандартные операционные процедуры;

г) обеспечение эффективной взаимосвязи с уполномоченными органами государств-членов, включая информирование об изменениях профиля безопасности лекарственных препаратов и новых рисках, мастер-файле системы фармаконадзора, системы управления рисками, мер минимизации риска, периодического обновляемого отчета по безопасности, корректировочных и предупредительных мерах, пострегистрационных исследованиях по безопасности;

д) обеспечение соответствия информации по лекарственным препаратам (общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению) современному уровню научных знаний;

ж) обеспечение медицинских работников и пациентов соответствующей информацией по безопасности.

2.7. Обеспечение соответствия требованиям права Союза и законодательства государства-члена (нормам регулирования) уполномоченными органами государств-членов.

2.7.1. Уполномоченные органы государств-членов должны иметь соответствующую систему обеспечения качества процессов с целью обеспечения:

а) оценки качества представляемых данных по фармаконадзору;

б) оценки и обработки данных по фармаконадзору в соответствии с действующими законодательными требованиями;

в) гарантированной независимости в выполнении деятельности по фармаконадзору;

г) эффективного информирования пациентов, медицинских работников, держателей регистрационных удостоверений и общества в целом;

д) проведения инспекций, включая дорегистрационное инспектирование.

2.7.2. Независимость в выполнении деятельности по фармаконадзору определяется принятием всех регуляторных решений только в интересах здоровья пациента и общественного здоровья.

2.8. Управление документацией.

2.8.1. Система управления документацией является частью системы качества, распространяется на все документы системы фармаконадзора и обеспечивает возможность поиска данных и прослеживаемость выполняемых процедур, включая процедуры по оценке новых данных по безопасности в отношении времени выполнения оценки и принятых решений.

2.8.2. Система управления документацией должна обеспечивать:

а) качество данных по фармаконадзору, включая полноту, точность и целостность;

б) эффективную внутреннюю и внешнюю передачу данных;

в) сохранение документов, имеющих отношение к системам фармаконадзора и осуществления фармаконадзора по каждому из лекарственных препаратов, согласно применимым срокам хранения.

2.8.3. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить надлежащее документирование, обращение и хранение всей информации по фармаконадзору с целью выполнения процедур точного репортирования[3], интерпретации и верификации данных. Держателем

[3] В рамках настоящих Правил «репортирование» означает процесс передачи в установленной форме первично подтвержденного сигнала в уполномоченные органы

регистрационного удостоверения должна быть обеспечена система прослеживаемости и последующей оценки сообщений о нежелательных реакциях.

2.8.4. Система управления документацией должна включать комплекс мер по обеспечению безопасности и конфиденциальности данных в целях выполнения требований по защите персональных данных пациентов в соответствии с действующими требованиями законодательства. Указанные меры должны включать строгое ограничение доступа к документации и базам данных только уполномоченных лиц.

2.8.5. Система управления документацией должна включать процессы обеспечения защиты информации по фармаконадзору от потери и разрушения.

2.9. Документация системы качества.

2.9.1. Все элементы, требования и положения системы качества должны быть документированы и систематизированы соответствующим образом в форме письменных руководств и процедур, таких как план по качеству, руководство по качеству и отчеты по качеству.

2.9.2. План по качеству определяет основные цели системы качества и процессы, которые должны быть внедрены для достижения поставленных целей. Процедуры по качеству представляют собой описание установленного порядка выполнения процессов и могут иметь форму стандартных операционных процедур и других форм рабочих инструкций или руководств. Руководство по качеству определяет область распространения системы качества, процессы системы качества и их взаимосвязь. Отчеты по качеству включают полученные результаты работы системы либо подтверждения выполняемой деятельности.

государства-члена или подчиненные им экспертные организации в сферу компетенции которых включен фармаконадзор.

2.9.3. Система качества должна быть отражена в следующих документах:

а) документация по организационной структуре и обязанностям персонала;

б) план обучения и отчеты по проведенному обучению;

в) инструкции по соответствию процессов управления;

г) инструкции по критическим процессам фармаконадзора, включая обеспечение непрерывности процесса;

д) индикаторы выполнения процессов, которые используются для постоянного мониторирования надлежащего выполнения функций по фармаконадзору;

е) отчеты по аудиту и последующему аудиту системы качества, включая полученные данные и результаты.

2.9.4. Документация по системе качества должна также включать:

а) методы мониторирования эффективности функционирования системы качества и, в частности, ее способность выполнения задач системы качества;

б) отчеты по результатам выполненных процедур по фармаконадзору, подтверждающие выполнение всех предусмотренных этапов и действий;

в) документы и отчеты по средствам и оборудованию, включая проверку функциональных свойств, деятельность по квалификации и валидации, которые подтверждают выполнение всех стадий соответствующих требований, протоколов и процедур;

г) отчеты, подтверждающие контроль отклонений от установленной системы качества, принятие предупредительных и корректирующих мероприятий, оценку эффективности принятых мер.

2.10. Дополнительная документация по системе качества держателя регистрационного удостоверения.

В дополнение к требуемой документации по системе качества держатель регистрационного удостоверения должен документировать организационную структуру, определяющую иерархическую взаимосвязь управляющего и контролирующего персонала, а также обязанности и функции персонала, систему управления ресурсами.

2.11. Дополнительная документация по системе качества уполномоченных органов государств-членов.

В дополнение к требуемой документации по системе качества, уполномоченный орган государства-члена должен документировать организационную структуру, распределение задач и ответственности всего персонала, а также определить контактные лица для обеспечения взаимодействия между уполномоченными органами государств-членов, держателями регистрационных удостоверений и лицами, представляющими информацию по рискам, связанным с лекарственными препаратами.

2.12. Критические процессы в фармаконадзоре.

2.12.1. Критические процессы в фармаконадзоре включают:

а) непрерывный мониторинг профиля безопасности и соотношения польза-риск зарегистрированных лекарственных препаратов;

б) внедрение, реализацию и оценку системы управления рисками с оценкой эффективности мер минимизации риска;

в) процедуры работы с индивидуальными сообщениями о нежелательных реакциях: сбор, обработка, управление, контроль качества, получение недостающих данных, присвоение номера, классификация, выявление повторных сообщений, оценка и своевременное представление;

г) выявление, изучение и оценка сигналов;

д) разработка, подготовка (включая оценку данных и контроль качества), представление и оценка периодических обновляемых отчетов по безопасности;

е) выполнение обязательств при вызове уполномоченными органами государств-членов и представление ответов на запросы уполномоченных органов государств-членов, включая представление в уполномоченные органы государств-членов правильной и полной информации;

ж) обеспечение взаимодействия между фармаконадзором и системой контроля качества лекарственных препаратов;

з) информирование уполномоченных органов государств-членов обо всех изменениях в оценке соотношения польза-риск зарегистрированных лекарственных препаратов;

и) информирование медицинских и фармацевтических работников, пациентов обо всех изменениях в оценке соотношения польза-риск с целью обеспечения безопасности и эффективного применения лекарственных препаратов;

к) обеспечение поддержания информации по лекарственному препарату, включая инструкцию по медицинскому применению, в соответствии с современным уровнем научных медицинских знаний, включая сделанные заключения по оценке и рекомендации уполномоченных органов государств-членов;

л) выполнение всех требуемых действий в случае изменения регистрационного статуса по причине пересмотра профиля безопасности.

2.12.2. План обеспечения непрерывности процесса должен включать:

а) определение событий, которые могут существенно повлиять на персонал организации в целом либо на структуры и процессы фармаконадзора в частности;

б) резервные системы на случай необходимости экстренного обмена информацией внутри организации, с другими организациями, распределяющими выполнение функций по фармаконадзору, с другими разработчиками, держателями регистрационных удостоверений и уполномоченными органами государств-членов.

2.13. Контроль функционирования и эффективности системы фармаконадзора и ее системы качества

2.13.1. Методы контроля деятельности и эффективности системы фармаконадзора должны включать:

а) обзор и анализ системы лицами, ответственными за управление системой;

б) аудиты;

в) контроль соответствия требованиям;

г) инспекции;

д) оценка эффективности принятых мер по минимизации риска и обеспечения безопасного и эффективного применения лекарственных препаратов.

2.13.2. В целях выполнения мониторинга в организации должны быть заранее определены индикаторы, по которым выполняется оценка эффективности функционирования системы фармаконадзора с точки зрения требований качества.

2.13.3. Аудит системы качества, основанный на оценке риска, должен выполняться регулярно через определенные интервалы времени с целью подтверждения соответствия установленным требованиям к качеству и определения эффективности. Аудит системы качества должен включать аудит системы фармакондзора, имеющей интегрированную систему качества. Аудит должен выполняться специалистами, не вовлеченными в выполнение функций и процедур, подлежащих аудиту. По

результатам каждого аудита системы качества и последующего аудита должен составляться отчет, подлежащий оценке лицами, ответственными за организацию соответствующих аудируемых процессов. В случае необходимости по результатам аудита должны предприниматься корректирующие и предупредительные меры.

2.13.4. Уполномоченные органы государств-членов должны обеспечить мониторинг выполнения держателями регистрационных удостоверений определяемых законодательством функций и обязанностей по фармаконадзору. В число мер по обеспечению мониторинга входит выполнение инспектирования держателей регистрационных удостоверений со стороны уполномоченных органов государств-членов.

2.14. Уполномоченное лицо по фармаконадзору.

2.14.1. Держатель регистрационного удостоверения должен назначить и иметь в постоянном распоряжении уполномоченное лицо по фармаконадзору (далее – УЛФ) в государствах – членах Евразийского экономического союза (далее соответственно – государства-члены, Союз), обладающее требуемой квалификацией. Держатель регистрационных удостоверений сообщает фамилию и контактную информацию УЛФ в уполномоченные органы государств-членов. При изменении данной информации держатель регистрационных удостоверений должен проинформировать уполномоченные органы государств-членов в срок, устанавливаемый законодательством государств-членов.

2.14.2. В каждой системе фармаконадзора может быть только одно УЛФ. Услуги УЛФ может использовать более одного держателя регистрационных удостоверений, в общих или отдельных системах фармаконадзора, или лицо может выполнять функции УЛФ более чем для одной системы фармаконадзора одного держателя регистрационных удостоверений, при условии, что УЛФ в состоянии выполнять все свои

обязанности. В дополнение к УЛФ, уполномоченные органы государств-членов на законных основаниях имеют возможность запросить назначения контактного лица по фармаконадзору на национальном уровне, подотчетного УЛФ. Контактное лицо на национальном уровне может также действовать как УЛФ.

2.14.3. Обязанности УЛФ должны определяться в должностной инструкции.

2.14.4. Держатель регистрационного удостоверения предоставляет УЛФ достаточные полномочия по управлению деятельностью по фармаконадзору и системой качества. Держатель регистрационного удостоверения предоставляет УЛФ доступ к мастер-файлу системы фармаконадзора, а также полномочия по нему и обеспечивает получение информации о любых изменениях в мастер-файле. Полномочия по системе фармаконадзора и мастер-файлу системы фармаконадзора позволяют УЛФ вносить изменения в систему, планы управления рисками, а также в подготовку регулирующих действий в ответ на чрезвычайные ситуации по изменению профиля безопасности.

2.14.5. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает наличие всех систем и процессов, позволяющих УЛФ выполнять возложенные на него обязанности. С этой целью держатель регистрационного удостоверения разрабатывает механизмы, при помощи которых УЛФ получает всю необходимую информацию и имеет доступ ко всем данным, которые ему могут потребоваться, например:

а) чрезвычайные ситуации по изменениям профиля безопасности и вся другая информация в отношении оценки соотношения польза-риск лекарственных препаратов, на которые распространяется система фармаконадзора;

б) продолжающиеся и закончившиеся клинические исследования (испытания) и прочие исследования (испытания), о которых знает держатель регистрационных удостоверений и которые могут иметь отношение к безопасности лекарственных препаратов;

в) информация из иных источников, кроме источников держателя регистрационного удостоверения, например, источники, с которыми держатель регистрационного удостоверения имеет контрактные договоренности;

г) процедуры фармаконадзора, которые разрабатывает держатель регистрационного удостоверения на каждом уровне с целью обеспечения согласованности и соблюдения требований в пределах организации.

2.14.6. УЛФ получает информацию от руководящего персонала по результатам постоянных обзоров системы качества и предпринятым мерам, данные по соответствию требованиям, намеченным аудитам системы фармаконадзора. УЛФ имеет полномочия инициировать аудит в случае необходимости. Руководящий персонал предоставляет УЛФ копию плана корректирующих и предупредительных мероприятий после каждого аудита, так чтобы УЛФ могло убедиться в принятии соответствующих корректирующих мероприятий.

2.14.7. Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает возможность получения информации УЛФ из базы данных нежелательных реакций, имеющейся в его распоряжении.

2.15. Квалификация лица, уполномоченного по фармаконадзору в Союзе.

2.15.1. УЛФ должно иметь соответствующие теоретические и практические знания по осуществлению деятельности по фармаконадзору. УЛФ должно иметь навыки управления системами фармаконадзора, а также проведения экспертизы или иметь доступ к проведению экспертизы

в таких областях, как медицина, фармацевтические науки, а также эпидемиология и биостатистика.

2.15.2. Держатель регистрационного удостоверения проводит обучение УЛФ в области своей системы фармаконадзора перед тем как УЛФ займет должность уполномоченного лица. Обучение и его результаты должны надлежащим образом документироваться.

2.16. Функции лица, уполномоченного по фармаконадзору в Союзе.

2.16.1. Квалифицированное лицо, уполномоченное по фармаконадзору в Союзе, является физическим лицом.

2.16.2. УЛФ, назначенное держателем регистрационных удостоверений, должно иметь соответствующую квалификацию (см. пункт 2.15 настоящих Правил) и быть в постоянном распоряжении держателя регистрационных удостоверений. УЛФ должно проживать и работать в одном из государств-членов. УЛФ отвечает за создание и функционирование системы фармаконадзора держателя регистрационных удостоверений и, следовательно, имеет достаточно полномочий по оказанию влияния на осуществление деятельности по фармаконадзору и систему качества системы фармаконадзора, содействие, соблюдение и повышение уровня соблюдения требований законодательства. Следовательно, УЛФ должен обладать полномочиями и ответственностью в отношении мастер-файла системы фармаконадзора с тем, чтобы обеспечивать и повышать уровень соблюдения требований законодательства.

2.16.3. В отношении лекарственных препаратов, на которые распространяется система фармаконадзора держателя регистрационных удостоверений, УЛФ имеет следующие обязанности:

а) выполнение обзора профилей безопасности лекарственных препаратов и чрезвычайных ситуаций по изменению профилей безопасности;

б) владеть полной информацией об условиях и обязанностях, установленных при выдаче регистрационных удостоверений и других обязательствах, имеющих отношение к безопасности или безопасному применению лекарственных препаратов;

в) владеть полной информацией о мерах минимизации рисков;

г) принимать участие в изучении и утверждении протоколов пострегистрационных исследований безопасности;

д) владеть полной информацией о пострегистрационных исследованиях по безопасности, проведение которых назначено уполномоченным органом государств-членов, включая результаты таких исследований;

е) дополнять планы управления рисками;

ж) обеспечивать выполнение функций по фармаконадзору и представлять все документы, имеющие отношение к фармаконадзору, согласно требованиям законодательства и надлежащей практики фармаконадзора;

з) обеспечивать необходимое качество, включая точность и полноту, данных по фармаконадзору, представляемых в уполномоченные органы в государствах-членах;

и) представлять полные и своевременные ответы на все запросы уполномоченных органов государств-членов о представлении дополнительной информации, необходимой для оценки пользы и риска лекарственных препаратов;

к) представлять любую информацию, имеющую отношение к оценке соотношения польза-риск в уполномоченные органы в государствах-членах;

л) оказывать помощь в подготовке регуляторных мер в ответ на чрезвычайные ситуации безопасности (например, изменения в рекомендациях по медицинскому применению, срочные ограничения и доведение информации до пациентов и медицинских работников);

м) функционировать в качестве единого контактного лица по фармаконадзору для уполномоченных органов государств-членов, а также в качестве контактного лица для инспекций по фармаконадзору с обеспечением 24-часового доступа.

2.16.4. УЛФ осуществляет контроль функционирования всех аспектов системы фармаконадзора, включая ее систему качества (например, стандартные операционные процедуры, контрактные договоренности, операции по базе данных, выполнение требований системы качества, соблюдение требований к представлению данных в части полноты и своевременности, представление периодических обновляемых отчетов о безопасности, отчетов об аудитах и обучению персонала по фармаконадзору). УЛФ должно располагать информацией о валидационном статусе базы данных нежелательных реакций на лекарственные препараты, включая все выявленные в ходе валидации недочеты и предпринятые корректирующие действия. УЛФ также должно располагать информацией обо всех существенных изменениях, внесенных в базу данных (например, изменения, которые могут оказать влияние на деятельность фармаконадзора).

УЛФ может делегировать выполнение специфических заданий, под своим наблюдением, лицам с соответствующей квалификацией и обучением, например, осуществление деятельности в качестве экспертов

по безопасности определенных лекарственных препаратов, при условии, что УЛФ будет осуществлять контроль функционирования всей системы и профилей безопасности всех лекарственных препаратов. Такое делегирование выполняемых функций должно быть надлежащим образом документировано.

2.17. Специфические процессы системы качества у держателей регистрационных удостоверений в Союзе.

2.17.1. Держатель регистрационных удостоверений разрабатывает дополнительные специальные процессы системы качества с целью:

а) представления данных о нежелательных реакциях в национальные базы данных государств-членов в пределах сроков, требуемых законодательством;

б) сохранения важных документов, в которых описана система фармаконадзора, до тех пор, пока существует система, описанная в мастер-файле системы фармаконадзора в течение не менее 5 лет после прекращения ее существования;

в) сохранения данных по фармаконадзору и документов, имеющих отношение к зарегистрированным лекарственным препаратам в течение не менее 10 лет после прекращения действия удостоверений о государственной регистрации;

г) обновления информации о лекарственных препаратах согласно последним научным знаниям, включая оценку профиля безопасности и соотношение польза-риск, а также рекомендациям, размещенным на веб-порталах уполномоченных органов государств-членов. С этой целью держатель регистрационных удостоверений постоянно проверяет веб-порталы уполномоченных органов государств-членов на наличие соответствующих изменений в оценке профиля безопасности и

соотношения польза-риск, включая изменения в рекомендациях по медицинскому применению и иные меры регуляторного характера.

2.17.2. В течение периода сохранения документации держатели регистрационных удостоверений обеспечивают восстанавливаемость документов.

2.17.3. Документы можно сохранять в электронном формате, при условии надлежащей валидации электронной системы и существования договоренностей по защите системы, доступу и резервному копированию данных. В случае перевода документов из бумажного формата в электронный, процесс перевода должен гарантировать сохранение всей информации в оригинальном формате в читаемом виде и обеспечение сохранения читаемости на протяжении всего времени хранения средствами, используемыми для хранения.

2.17.4. В случае поглощения другой организацией бизнеса держателя регистрационных удостоверений, все документы должны быть переданы и сохранены в полном объеме.

2.18. Требования к системе качества при делегировании держателем регистрационных удостоверений выполняемых функций по фармаконадзору.

2.18.1. Держатель регистрационного удостоверения может делегировать все или часть своих задач по фармаконадзору, включая функции УЛФ, другой организации или лицу (если к такому лицу могут быть применены одинаковые требования, как к организации). При этом абсолютную ответственность за выполнение задач и обязанностей по фармаконадзору, обеспечение качества и целостности системы фармаконадзора всегда несет держатель регистрационного удостоверения.

2.18.2. В случае делегирования определенных задач по фармаконадзору держателем регистрационного удостоверения другой

организации, держатель регистрационного удостоверения сохраняет за собой ответственность за применение эффективной системы качества исполнения данных задач. Требования к системе фармаконадзора, определяемые надлежащей практикой фармаконадзора, также применяются к другой организации, которой делегированы задачи.

2.18.3. При делегировании задач другой организации держатель регистрационногох удостоверения обеспечивает подробное, четкое и постоянно обновляемое документальное оформление контрактных договоренностей между держателем регистрационного удостоверения и другой организацией, с описанием договоренностей по делегированным задачам и ответственности каждой из сторон. Описание делегированной деятельности и (или) услуг должно быть включено в мастер-файл системы фармаконадзора. Другая организация может подвергаться проверкам по усмотрению уполномоченного органа в соответствующем государстве-члене.

2.18.4. В целях контроля выполнения контрактных договоренностей по фармаконадзору рекомендуется выполнение держателем регистрационного удостоверения регулярных аудитов организаций, которым были делегированы функции по фармаконадзору.

2.19. Общие обязанности по фармаконадзору в рамках актов, составляющих право Союза.

2.19.1. Уполномоченные органы государств-членов несут ответственность за выполнение задач по фармаконадзору, возлагаемых на них соответствующим законодательством государства-члена. С этой целью каждый уполномоченный орган государства-члена обеспечивает функционирование системы фармаконадзора, создает и применяет надлежащую эффективную систему качества осуществляемой деятельности по фармаконадзору.

2.19.2. Государства-члены сотрудничают с целью постоянного совершенствования систем фармаконадзора по достижению высоких стандартов защиты здоровья общественности, включая использование объединенных ресурсов в целях оптимизации использования имеющейся ресурсной базы в рамках Союза.

2.19.3. Государства-члены определяют контактные пункты с целью упрощения взаимодействия уполномоченных органов государств-членов, держателей регистрационных удостоверений и лиц, представляющих информацию по фармаконадзору.

2.20. Функции уполномоченных органов государств-членов.

2.20.1. Каждое государство-член должно назначить уполномоченный орган, ответственный за осуществление фармаконадзора.

2.20.2. Каждый уполномоченный орган государства-члена должен внедрить и обеспечить эффективное функционирование системы фармаконадзора при выполнении своих задач и участии в деятельности по фармаконадзору в Союзе. В данном контексте уполномоченный орган государства-члена отвечает за контроль безопасности каждого лекарственного препарата, зарегистрированного на территории государства-члена.

2.20.3. Задачи и обязанности уполномоченных органов государств-членов по фармаконадзору включают сотрудничество при обнаружении сигналов и внедрение мер минимизации риска при принятии соответствующих решений.

2.20.4. Уполномоченные органы государств-членов отвечают за проверку осуществления держателями регистрационных удостоверений фармаконадзора лекарственных препаратов на своей территории, включая выполнение инспекций систем фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений. Уполномоченный орган каждого

государства-члена обеспечивает представление всех данных по каждой из процедур по фармаконадзору в уполномоченные органы других государств-членов в соответствии с действующим законодательством и требованиями надлежащей практики фармаконадзора.

2.21. Планирование готовности к фармаконадзору при экстренных ситуациях в общественном здравоохранении.

2.21.1. Системы фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений и уполномоченных органов государств-членов должны быть адаптированы к экстренным ситуациям в общественном здравоохранении. По мере необходимости должны быть разработаны планы готовности.

Экстренная ситуация в общественном здравоохранении представляет собой угрозу общественному здоровью, признанную Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) либо уполномоченными органами государств-членов.

Требования фармаконадзора к экстренным ситуациям в общественном здравоохранении оценивают уполномоченные органы государств-членов на индивидуальной основе. О требованиях фармаконадзора сообщают держателям регистрационных удостоверений и общественности. Уполномоченные органы государств-членов публикуют уведомления об экстренных ситуациях на своем веб-сайте.

3. МАСТЕР-ФАЙЛ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА

3.1. Структуры и процессы.

3.1.1. Мастер-файл системы фармаконадзора предназначен для описания системы фармаконадзора и документированного подтверждения ее соответствия требованиям законодательства. Мастер-файл позволяет надлежащим образом осуществить планирование и выполнение аудитов

системы фармаконадзора держателем регистрационного удостоверения, а также инспектирований уполномоченными органами государств-членов. Мастер-файл включает обзор системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения, что позволяет сделать ее общую оценку уполномоченными органами государств-членов на регистрационном и пострегистрационном этапах.

3.1.2. Составление мастер-файла и поддержание информации в нем на актуальном уровне позволяет держателю регистрационного удостоверения и уполномоченному лицу по фармаконадзору:

а) убедиться в том, что система фармаконадзора внедрена согласно требованиям законодательства и надлежащей практики фармаконадзора;

б) подтвердить соответствие системы действующим требованиям;

в) получить информацию о недостатках системы или выявить несоблюдение требований;

г) получить информацию о рисках или неэффективности выполнения определенных направлений деятельности по фармаконадзору.

3.1.3. Использование информации мастер-файла способствует оптимизации процесса надлежащего управления системой, а также совершенствования системы фармаконадзора. Требования к представлению краткого описания системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения в форме мастер-файла, а также хронология внесения изменений соответствующим(-ими) органом(-ами) облегчают планирование и эффективное проведение инспекций уполномоченными органами государств-членов на основании метода оценки рисков.

3.2. Регистрация и поддержание мастер-файла.

3.2.1. Местонахождение.

Мастер-файл системы фармаконадзора должен находиться в пределах Союза либо в месте выполнения основной деятельности по фармаконадзору, либо в месте, в котором квалифицированное лицо отвечает за осуществление фармаконадзора, независимо от формата (бумажный или электронный). Уполномоченный орган государства-члена должен быть проинформирован о месте расположения мастер-файла, а также незамедлительно информироваться о любых изменениях в его расположении. Требуемая информация по расположению мастер-файла включает указание физического адреса офиса держателя регистрационного удостоверения или третьей стороны по контракту. Этот адрес может отличаться от адреса заявителя или держателя регистрационного удостоверения, например, другой офис держателя регистрационного удостоверения или в случае выполнения основной деятельности третьей стороной по контракту. При определении основного места осуществления деятельности по фармаконадзору держатель регистрационного удостоверения должен учитывать наиболее значимое местонахождение для системы фармаконадзора в целом. Держатель регистрационных удостоверений должен иметь соответствующее обоснование принятия решения о расположении мастер-файла. В ситуации, когда основная деятельность осуществляется за пределами Союза или невозможно определить основное местонахождение, по умолчанию местонахождением мастер-файла является место осуществления деятельности уполномоченного лица по фармаконадзору.

3.2.2. Передача обязанностей по мастер-файлу системы фармаконадзора.

3.2.2.1. Передачу или делегирование обязанностей и деятельности по мастер-файлу системы фармаконадзора необходимо оформлять документально и контролировать с целью подтверждения выполнения

держателем регистрационных удостоверений своих обязанностей. Уполномоченное лицо по фармаконадзору должно быть проинформировано об изменениях, вносимых в мастер-файл системы фармаконадзора в целях выполнения им полномочий по внесению изменений с целью совершенствования системы. Типы изменений, о которых следует незамедлительно информировать уполномоченное лицо по фармаконадзору:

а) изменения в мастер-файле системы фармаконадзора или его местонахождения, которые должны сообщаться в уполномоченные органы государств-членов;

б) добавление корректирующих и (или) предупредительных мероприятий в мастер-файл системы фармаконадзора (например, по результатам аудитов и инспекций) и управление отклонениями от процессов, указанных в системе управления качеством системы фармаконадзора;

в) изменения в содержащуюся в мастер-файле информацию, которые удовлетворяют критериям надлежащего контроля системы фармаконадзора (в рамках мощности системы, функционирования и соблюдения требований);

г) изменения в установленной договоренности о представлении мастер-файла системы фармаконадзора в уполномоченные органы государств-членов.

3.2.2.2. Уполномоченное лицо по фармаконадзору должно в письменном виде подтвердить его уведомление в отношении следующих изменений:

а) включение лекарственных препаратов в систему фармаконадзора, за которую отвечает уполномоченное лицо в фармаконадзору;

б) передача обязанностей по системе фармаконадзора уполномоченному лицу по фармаконадзору.

3.3. Описание систем фармаконадзора.

В мастер-файле системы фармаконадзора должна быть описана система фармаконадзора одного или более лекарственных препаратов держателя регистрационных удостоверений. К разным категориям лекарственных препаратов держателя регистрационных удостоверений может применять разные системы фармаконадзора. Каждая такая система должна быть описана в отдельном мастер-файле системы фармаконадзора. Данные мастер-файлы должны в целом охватывать все лекарственные препараты держателя регистрационных удостоверений, на которые выдано удостоверение о государственной регистрации.

а) В случае если у держателя регистрационных удостоверений функционирует более одной системы фармаконадзора, например, специфические системы фармаконадзора для определенных видов лекарственных препаратов (вакцины, санитарно-гигиеническая продукция и т.д.) или система фармаконадзора охватывает лекарственные препараты более одного держателя регистрационных удостоверений, представляется один мастер-файл системы фармаконадзора, описывающий каждую систему.

б) Держателем регистрационного удостоверения должно быть назначено уполномоченное лицо по фармаконадзору, ответственное за создание и ведение системы фармаконадзора, описанной в мастер-файле системы фармаконадзора.

в) Если одна система фармаконадзора используется несколькими держателями регистрационных удостоверений, каждый держатель регистрационных удостоверений несет ответственность за наличие мастер-файла системы фармаконадзора, в котором описана система

фармаконадзора выпускаемой им продукции. Держатель регистрационного удостоверения может делегировать через письменное соглашение (например, партнеру по лицензии или субподрядчику) часть или всю деятельность по фармаконадзору, за надлежащее выполнение которой несет ответственность держатель регистрационных удостоверений. В этом случае мастер-файл системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения может иметь перекрестную ссылку на весь или часть мастер-файла системы фармаконадзора, управляемого системой стороны, которой была делегирована деятельность на основании соглашения о доступе к данной информации о системе со стороны держателя регистрационных удостоверений и уполномоченных органов государств-членов. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить соответствие содержания ссылочного(-ых) файла(-ов) системе фармаконадзора, применимой к лекарственному(-ым) препарату(-ам).

г) В соответствующих случаях в приложении указывается перечень всех мастер-файлов системы фармаконадзора, поддерживаемых одним держателем регистрационных удостоверений. В прилагаемую информацию включаются данные по местонахождению(-ям) мастер-файла(-ов), информация об уполномоченном(-ых) по фармаконадзору и соответствующем(-их) лекарственном(-ых) препарате(-ах).

д) В краткой информации, представляемой в уполномоченные органы государств-членов, не должно быть указано нескольких местонахождений одного мастер-файла системы фармаконадзора.

е) При делегировании деятельности по системе фармаконадзора и ее мастер-файлу держатель регистрационного удостоверения сохраняет за собой полную ответственность за систему фармаконадзора, представление информации о расположении мастер-файла системы фармаконадзора, ведении мастер-файла системы фармаконадзора и его представлении в

уполномоченные органы государств-членов по запросу. В наличии должны быть письменные соглашения с описанием функций и обязанностей по мастер-файлу системы фармаконадзора, его представлению и поддержанию, а также осуществлению фармаконадзора согласно требованиям законодательства.

ж) При использовании системы фармаконадзора несколькими держателями регистрационных удостоверений рекомендуется, чтобы партнеры согласовали совместное ведение соответствующих разделов в рамках своих собственных мастер-файлов в системе. О доступности мастер-файла системы фармаконадзора для всех соответствующих держателей регистрационных удостоверений и его представлении в уполномоченные органы государств-членов должно быть указано письменных соглашениях. Важно, чтобы держатель регистрационных удостоверений убедился в том, что система фармаконадзора, распространяемая на их продукцию, выполняет все соответствующие требования.

3.4. Обязательная информация в мастер-файле системы фармаконадзора.

Мастер-файл системы фармаконадзора должен включать соответствующие документы с описанием системы фармаконадзора. Содержание мастер-файла системы фармаконадзора должно отражать глобальную доступность информации о безопасности лекарственных препаратов, зарегистрированных в государствах-членах. Содержание должно иметь оглавление с целью обеспечения возможности быстро ориентироваться в документе.

3.4.1. Раздел мастер-файла об уполномоченном лице по фармаконадзору.

Информация по уполномоченному лицу по фармаконадзору в мастер-файле должна включать:

а) описание обязанностей, гарантирующих наличие у уполномоченного лица по фармаконадзору соответствующих полномочий по системе фармаконадзора с целью обеспечения, содействия и повышения уровня соответствия требованиям;

б) краткое резюме с ключевой информацией по роли уполномоченного лица по фармаконадзору;

в) контактную информацию по уполномоченному лицу по фармаконадзору. Представленная контактная информация должна включать фамилию, почтовый адрес, номер телефона, факса, электронную почту и рабочий адрес уполномоченного лица;

г) информацию о применении резервных соглашений в случае отсутствия уполномоченного лица, ответственного за фармаконадзор.

В случае делегирования определенных задач уполномоченным лицом по фармаконадзору иному исполнителю, перечень делегированных задач должен быть включен в приложения с указанием описания делегированной деятельности и кому она была делегирована.

д) описание квалификации уполномоченного лица по фармаконадзору и опыта, имеющих отношение к деятельности по фармаконадзору.

3.4.2. Раздел мастер-файла об организационной структуре держателя регистрационного удостоверения.

3.4.2.1. Необходимо представить описание организационной структуры соответствующей системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения. Описание должно давать четкое представление о задействованной(-ых) компании(-ях), основных отделах фармаконадзора и взаимоотношениях между организациями и

структурными единицами, имеющими отношение к выполнению деятельности по фармаконадзору. В мастер-файле системы фармаконадзора должна быть представлена следующая информация:

а) Организационная структура держателя регистрационного удостоверения, включая указание положения уполномоченного лица по фармаконадзору в организации.

б) Месторасположение(-я), в котором(-ых) осуществляется деятельность по фармаконадзору, включая сбор и оценку индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, ввод сообщений в базу данных по безопасности, подготовку периодического обновляемого отчета о безопасности, выявление и анализ сигналов, ведение планов управления рисками, управление проведением пред- и пострегистрационными исследованиями (испытаниями) и управление изменениями, вносимыми в информацию о безопасности лекарственного препарата.

3.4.2.2. Делегированная деятельность.

3.4.2.2.1. В соответствующих случаях мастер-файл системы фармаконадзора должен содержать описание делегируемой деятельности и (или) услуг по выполнению обязательств по фармаконадзору.

3.4.2.2.2. Информация в разделе должна включать подтверждение взаимосвязи с другими организационными структурами, такое как соглашения о совместном маркетинге и привлечении подрядчиков к деятельности по фармаконадзору. Необходимо предоставить описание местонахождения и структуры контрактов и соглашений по выполнению деятельности по фармаконадзору. Такое описание может быть в форме перечня или таблицы: участвующие стороны, принятые на себя обязательства, соответствующий(-ие) лекарственный(-ые) препарат(-ы) и территории. Перечень должен быть структурирован согласно видов организаций, оказывающих услуги (например, медицинская информация,

аудиторы, провайдеры программ поддержки пациентов, обработка данных об исследованиям), коммерческим соглашениям (дистрибьюторы, партнеры по лицензии, совместный маркетинг и т.д.) и другим техническим провайдерам (размещение компьютерных систем на серверах провайдера и т.д.). Индивидуальные контрактные соглашения представляются по запросу уполномоченных органов государств-членов или в ходе инспекции и аудита, их перечень приводится в приложениях.

3.4.2.2.3. Мастер-файл системы фармаконадзора должен содержать копии подписанных соглашений на делегирование значимой деятельности, такой как:

а) оказание услуг по фармаконадзору (уполномоченное лицо по фармаконадзору, ввод данных о безопасности, подготовка периодического обновляемого отчета по безопасности, представление индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях в электронном виде, оценка данных о безопасности и т.д.);

б) делегирование деятельности по мастер-файлу системы фармаконадзора.

3.4.3. Раздел мастер-файла об источниках получения данных о безопасности.

3.4.3.1. Описание основных отделов по сбору индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях должно включать все в глобальном смысле ответственные стороны за сбор сообщений, получаемых по запросу, и спонтанных сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты, зарегистрированные на территории государств-членов. Сюда должны быть включены места нахождения медицинской информации, а также дочерние офисы. Эта информация может быть в форме списка с указанием страны, характера деятельности и лекарственного(-ых) препарата(-ов) (если данная деятельность зависит от вида лекарственного

препарата). Информацию о третьих сторонах (партнеры по лицензии, местные дистрибьюторские или маркетинговые соглашения) также необходимо включить в раздел, в котором описаны контракты и соглашения.

3.4.3.2. Источники информации о безопасности также должны включать текущий список исследований (испытаний), регистров, программ поддержки или наблюдений, спонсируемых держателем регистрационного удостоверения. В списке должен быть описан, на мировом уровне, статус каждого исследования или программы, соответствующая(-ие) страна(-ы), лекарственный(-ые) препарат(-ы) и основные цели. Интервенционные и неинтервенционные исследования (испытания) должны быть указаны по отдельности согласно действующему веществу лекарственных препаратов. Список должен содержать все исследования (программы), текущие исследования (программы), а также исследования (программы), завершенные в течение последних двух лет.

3.4.4. Раздел мастер-файла о компьютерных системах и базах данных.

3.4.4.1. В мастер-файле системы фармаконадзора должно быть описано расположение, функциональные возможности и эксплуатационная ответственность за компьютерные системы и базы данных, используемые для получения, верификации, представления информации о безопасности и оценки ее соответствия поставленным задачам.

3.4.4.2. В случае использования ряда компьютерных систем или баз данных должна быть описана их применимость к деятельности по фармаконадзору таким образом, чтобы был понятен объем компьютеризации в рамках системы фармаконадзора. Также должен быть описан статус валидации основных аспектов функциональных

возможностей компьютерной системы; а также смена контроля, структура испытаний, резервные процедуры и архивы электронных данных, важные для соблюдения требований фармаконадзора, описание имеющейся документации. Что касается бумажных систем (когда электронную систему используют только для срочного представления индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях), необходимо описать управление данными, механизмы, используемые для обеспечения целостности и доступа к данным.

3.4.5. Раздел мастер-файла о процессах.

3.4.5.1. Важным компонентом любой системы фармаконадзора является наличие на месте осуществления деятельности письменных стандартных процедур. В разделе 2 настоящих Правил описан требуемый минимальный набор письменных процедур фармаконадзора. В мастер-файле системы фармаконадзора должна быть описана имеющаяся процедурная документация (ссылки на конкретные стандартные операционные процедуры, руководства и т.д.), типы данных (например, тип данных об индивидуальных случаях нежелательных реакций) и указание на способ ведения записей (например, база данных по безопасности, бумажные файлы в месте получения).

3.4.5.2. В мастер-файл системы фармаконадзора должно быть включено описание процессов, процедур обработки и регистрации данных при выполнении деятельности по фармаконадзору, которые должны включать следующие аспекты:

а) постоянный мониторинг соотношения польза-риск лекарственного препарата, результат оценки и процесс принятия решения о соответствующих мерах; процесс генерирования, верификации и оценки сигналов; получение выходных данных из баз данных о безопасности, обмен данными с клиническими отделами и т.д.;

б) система(-ы) управления рисками и мониторинг результатов внедрения мер минимизации рисков; в случае если в этом процессе задействовано несколько отделов, порядок их взаимодействия определяется письменными процедурами или соглашениями;

в) сбор, верификация, получение последующей информации, оценка и представление информации об индивидуальных случаях нежелательных реакций; в процедурах по данному разделу должно быть четкое разграничение локальных и международных видов деятельности;

г) планирование, составление и представление периодических обновляемых отчетов по безопасности;

д) представление информации о проблемах по безопасности потребителям, медицинским работникам и в уполномоченные органы государств-членов;

е) внесение изменений по безопасности в общую характеристику лекарственного препарата (далее – ОХЛП) и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш) (далее – ЛВ); процедуры должны охватывать внутренний и внешний обмен данными.

3.4.5.3. По каждому направлению деятельности держатель регистрационного удостоверения должен быть в состоянии представить подтверждение функционирования системы своевременного принятия надлежащих решения и действий.

3.4.5.4. Должны быть представлены данные по функционированию других направлений деятельности, подтверждающие наличие надлежащей системы обеспечения качества в системе фармаконадзора. Сюда, в частности, относятся функции и обязанности уполномоченного лица по фармаконадзору, реагирование на запросы уполномоченных органов государств-членов по представлению информации, литературный поиск, контроль изменений в базах данных по безопасности, соглашения об

обмене данными по безопасности, архивирование данных о безопасности, аудит фармаконадзора, контроль системы качества и обучение. В ходе обзора можно использовать таблицу со всеми процедурными документами фармаконадзора (название и номер).

3.4.6. Раздел мастер-файла о применении системы фармаконадзора.

Мастер-файл системы фармаконадзора должен содержать подтверждение непрерывного мониторинга функционирования системы фармаконадзора, включая контроль основных результатов. Мастер-файл системы фармаконадзора должен содержать описание методов мониторинга и как минимум содержать:

а) описание процедуры оценки правильности представления индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях. Должны быть представлены рисунки (графики), подтверждающие своевременность представления информации в соответствии с требованиями действующего законодательства;

б) описание контрольных показателей, используемых для контроля качества представленной информации и деятельности по фармаконадзору. Сюда относится информация, полученная от уполномоченных органов государств-членов, в отношении качества представления сообщений о нежелательных реакциях, ПООБ или других представляемых данных;

в) анализ своевременности представления ПООБ в уполномоченные органы государств-членов (должны быть отражены последние данные, используемые держателем регистрационного удостоверения для оценки соблюдения требований);

г) анализ своевременности внесения изменений по безопасности по сравнению с устанавливаемыми конечными сроками, а также дату и описание необходимых изменений по безопасности, которые были выявлены, но еще не были поданы;

д) в соответствующих случаях анализ выполнения обязательств по плану управления рисками или других обязательств или требований, имеющих отношение к фармаконадзору.

Необходимо описать и объяснить цели применения системы фармаконадзора. В приложение к мастер-файлу системы фармаконадзора необходимо включить список показателей деятельности.

е) в соответствующих случаях необходимо включить список показателей деятельности по фармаконадзору.

3.4.7. Раздел мастер-файла по фармконадзору о системе качества.

В разделе представляется описание системы управления качеством в рамках структуры организации и применения системы качества в фармаконадзоре. Сюда относится следующее:

3.4.7.1. Процедурные документы.

Список документально оформленных процедур и процессов, имеющих отношение к деятельности по фармаконадзору с указанием их взаимосвязи с другими функциями и подходами к оценке процедур. Список должен содержать номер документа, название, дату вступления в силу (для всех стандартных операционных процедур, рабочих инструкций, руководств и т.д.) и описание доступа к документам. Должны быть указаны стандартные операционные процедуры, принадлежащие провайдерам услуг и другим третьим сторонам.

3.4.7.2. Обучение.

Представляется описание управления ресурсами в ходе осуществления деятельности по фармаконадзору:

а) организационная структура с количеством людей, участвующих в осуществлении деятельности по фармаконадзору, включая ссылку на нахождение квалификационных документов;

б) список мест нахождения персонала;

в) краткое описание контекста обучения, включая ссылку на нахождение документов об обучении; и

г) инструкции по критическим процессам.

Персонал должен быть соответствующим образом обучен по осуществлению деятельности по фармаконадзору. Это касается не только персонала в отделах фармаконадзора, но и лиц, которые могут получать сообщения о безопасности.

3.4.7.3. Аудит.

Информация об аудите системы обеспечения качества в системе фармаконадзора должна быть включена в мастер-файл системы фармаконадзора. В приложение необходимо включить описание метода планирования аудитов системы фармаконадзора и механизмов репортирования, а также текущий список запланированных и завершенных аудитов системы фармаконадзора. Этот список должен содержать дату(-ы), область проведения и состояние завершения аудитов провайдерами услуг, специфические виды деятельности по фармаконадзору или места выполнения функций по фармаконадзору, а также операционные области взаимодействия, имеющие отношение к выполнению обязательств.

Мастер-файл системы фармаконадзора также должен содержать комментарии по аудитам, в ходе которых были получены значимые результаты. Это означает, что результаты, которые были оценены как существенные или критические, должны быть указаны в перечне проведенных аудитов, а также краткое описание плана корректирующих или предупредительных действий с конечными сроками исполнения. Должна быть указана ссылка на полный отчет о проведенном аудите, документ(-ы) с планом корректирующих и предупредительных мер. Комментарии, корректирующие и предупредительные меры, а также

указание о нахождении отчета о проведенном аудите должны быть включены в мастер-файл системы фармаконадзора до тех пор, пока не будут в полной мере осуществлены корректирующие и (или) предупредительные действия, т.е. комментарии удаляют только после того, как будут продемонстрированы достигнутые результаты осуществления корректирующих действий и (или) представлено подтверждение или подтверждено независимой стороной значительное улучшение системы.

В качестве средства управления системой фармаконадзора и обеспечения основания для проведения аудита или инспекции, мастер-файл системы фармаконадзора также должен содержать описание процесса регистрации, обработки и устранения выявленных в системе управления качеством отклонений.

3.4.8. Приложение к мастер-файлу.

Приложение к мастер-файлу системы фармаконадзора должно содержать следующие документы:

а) перечень лекарственных препаратов, зарегистрированных держателем регистрационных удостоверений в государствах-членах и в других странах, на которые распространяется мастер-файл системы фармаконадзора, включая название лекарственного препарата, международное непатентованное название (МНН) действующего(-их) вещества(-в) и название страны, в которой действует удостоверение о регистрации, номер(-а) регистрационных удостоверений.

Перечень должен быть структурирован согласно действующим веществам, и в соответствующих случаях необходимо указать о существовании специфических требований к контролю безопасности лекарственного препарата (например, введение мер минимизации рисков, описанных в плане управления рисками).

В случае совместных систем фармаконадзора, должен быть включен перечень лекарственных препаратов и держателей регистрационных удостоверений, которые применяют систему фармаконадзора, описанную в мастер-файле системы фармаконадзора таким образом, чтобы в наличии был полный перечень лекарственных препаратов, на которые распространяется мастер-файл системы фармаконадзора.

б) Перечень контрактных договоренностей, касающихся делегированной по фармаконадзору деятельности, включая соответствующие лекарственные препараты и территорию(-и).

в) Перечень задач, делегированных уполномоченным лицом по фармаконадзору.

г) Список всех завершенных за 10-летний период аудитов и список запланированных аудитов.

д) Перечень показателей деятельности по фармаконадзору в случаях, когда это применимо.

е) Перечень находящихся в ведении держателя регистрационных удостоверений других мастер-файлов системы фармаконадзора, когда это применимо.

3.5. Контроль изменений, версии и архивирование.

3.5.1. Уполномоченные органы государств-членов могут запросить информацию о важных изменениях в системе фармаконадзора, которые могут включать, но не ограничиваться следующими:

а) изменения в базе(-ах) данных по безопасности системы фармаконадзора, которые могут включать изменения в самой базе данных или взаимосвязанных базах данных, изменения в статусе валидации базы данных, а также изменения в информации о передаваемых или переносимых данных;

б) изменения в оказании значимых услуг по фармаконадзору, особенно если речь идет о важных контрактных договоренностях по представлению данных о безопасности;

в) организационных изменениях, таких как поглощение одной компанией другой, слияние, изменение места осуществления деятельности по фармаконадзору или делегирование (передача) управления мастер-файлом системы фармаконадзора.

3.5.2. Поскольку мастер-файл системы фармаконадзора включает перечни лекарственных препаратов и видов деятельности, которые могут периодически меняться, держатели регистрационных удостоверений должны применять системы контроля изменений и разработать надежные способы постоянной осведомленности о соответствующих изменениях с целью надлежащего пересмотра мастер-файла системы фармаконадзора. Помимо этого, изменения, вносимые в мастер-файл системы фармаконадзора, должны регистрироваться таким образом, чтобы в наличии постоянно была история изменений (с указанием даты и контекста изменений). Постоянно обновляемую информацию, такую как перечни лекарственных препаратов и стандартные операционные процедуры или данные по соответствию требованиям, можно регистрировать через историю изменений, которые могут включать данные контролируемых систем (например, электронные системы управления данными или правовые базы данных). Таким образом, можно управлять замененными версиями документов за пределами текстового наполнения мастер-файла системы фармаконадзора, при условии учета истории изменений и их представления уполномоченным органам государств-членов по запросу. Существенные или важные описательные изменения текстового наполнения мастер-файла могут потребовать создания новой версии мастер-файла системы фармаконадзора.

3.5.3. Держатели регистрационных удостоверений должны обосновать выбранный метод и разработать процедуры контроля документации с целью надлежащего управления процессом поддержания мастер-файла системы фармаконадзора. Основной принцип заключается в том, что, представляя собой основание для аудитов и инспекций, мастер-файл системы фармаконадзора содержит описание системы фармаконадзора в текущий момент времени, но оценка функционирования и направленности системы фармаконадзора на предшествующих этапах может потребовать дополнительного ознакомления с системой.

3.5.4. При внесении изменений в мастер-файл системы фармаконадзора также необходимо учитывать совместные системы фармаконадзора и делегированную деятельность по фармаконадзору. Надлежащий контроль изменений предусматривает регистрацию даты и контекста уведомлений уполномоченных органов государств-членов, уполномоченного лица по фармаконадзору и третьих сторон о вносимых изменениях.

3.5.6. Мастер-файл системы фармаконадзора должен быть в читаемой и доступной форме. Необходимо представить описание процедуры архивирования на электронных и (или) печатных носителях мастер-файла системы фармаконадзора.

3.6. Представление мастер-файла системы фармаконадзора.

У уполномоченного лица по фармаконадзору должен быть постоянный доступ к мастер-файлу системы фармаконадзора. Уполномоченным органам государств-членов должен быть обеспечен постоянный доступ к мастер-файлу системы фармаконадзора по запросу. Информация в мастер-файле системы фармаконадзора должна быть исчерпывающей, правильной и отражать действующую систему фармаконадзора в текущий момент времени, что означает обязательное

обновление информации мастер-файла, и, в случае необходимости, выполнение пересмотра с учетом полученного опыта, технического и научного прогресса и поправок в требования права Союза и законодательства государства-члена (нормы регулирования). Держателем регистрационных удостоверений должен быть обеспечен доступ уполномоченных органов государств-членов к мастер-файлу системы фармаконадзора в течение не более 7 дней после получения соответствующего запроса.

3.6.1. Формат и структура.

Мастер-файл системы фармаконадзора может быть в электронной форме, при условии представления четко структурированной печатной копии по запросу уполномоченных органов государств-членов. В любом формате мастер-файл системы фармаконадзора должен быть в читаемой, полной и доступной форме, обеспечивающей возможность оценки всех документов и прослеживаемость изменений. Может потребоваться ограничение доступа к мастер-файлу системы фармаконадзора с целью осуществления надлежащего контроля его содержания и распределения определенных обязанностей по управлению мастер-файлом системы фармаконадзора (в контексте контроля изменений и архивирования).

3.7. Обязанности.

3.7.1. Держатели регистрационных удостоверений.

3.7.1.1. Держатели регистрационных удостоверений должны разработать и внедрить систему фармаконадзора с целью контроля и наблюдения за одним или более лекарственным препаратом. Они также отвечают за создание и поддержание мастер-файла системы фармаконадзора, в котором осуществляется регистрация деятельности по фармаконадзору в отношении одного или более зарегистрированных лекарственных препаратов. Держателю регистрационного удостоверения

необходимо назначить одно уполномоченное лицо по фармаконадзору, отвечающее за создание и функционирование системы фармаконадзора, описанной в мастер-файле системы фармаконадзора.

3.7.1.2. При подаче заявления на государственную регистрацию заявитель должен иметь в своем распоряжении описание системы фармаконадзора, которая будет функционировать на территории государственной регистрации лекарственного препарата. В ходе оценки заявления на получение разрешения на государственную регистрацию от заявителя может потребоваться представление с целью ознакомления копии мастер-файла системы фармаконадзора.

3.7.1.3. Держатель регистрационного удостоверения отвечает за создание мастер-файла системы фармаконадзора в государствах-членах и за регистрацию местонахождения мастер-файла в уполномоченных органах государств-членов при подаче заявления на государственную регистрацию. В мастер-файле системы фармаконадзора необходимо описать действующую на текущий момент времени на территории подачи заявления систему фармаконадзора. Можно включить информацию о компонентах системы, которые будут внедряться в будущем, но они должны быть указаны как запланированные, а не внедренные или действующие.

3.7.1.4. Работа по созданию, поддержанию и представлению мастер-файла системы фармаконадзора в уполномоченные органы государств-членов может быть передана третьей стороне, но держатель регистрационного удостоверения сохраняет за собой полную ответственность за соблюдение требований законодательства. Поддержание мастер-файла системы фармаконадзора в действующем и доступном состоянии (постоянный доступ для аудита и инспекции) можно делегировать, но на постоянной основе сохраняется ответственность

держателя регистрационного удостоверения за обеспечение выполнения данной функции на уровне, соответствующем требованиям законодательства.

3.7.1.5. В случае смены уполномоченного лица по фармаконадзору или соответствующей контактной информации, а также местонахождения мастер-файла системы фармаконадзора, держатель регистрационного удостоверения представляет заявление(-я) на соответствующие изменения в уполномоченные органы государств-членов. Держатели регистрационных удостоверений также несут ответственность за обновление информации об уполномоченном лице по фармаконадзору и адресе нахождения мастер-файла системы фармаконадзора.

3.7.2. Уполномоченные органы государств-членов.

3.7.2.1. Уполномоченные органы государств-членов отвечают за контроль систем фармаконадзора держателей регистрационных удостоверений. Полный мастер-файл системы фармаконадзора может быть запрошен в любое время, например, при возникновении вопросов по системе фармаконадзора или профиле безопасности лекарственного препарата, или при подготовке к инспекции. Информацию об изменениях в краткой информации по системе фармаконадзора или содержании мастер-файла системы фармаконадзора также используют в ходе планирования и проведения инспекции.

3.7.2.2. Уполномоченные органы государств-членов обмениваются информацией о системах фармаконадзора и используют информацию для передачи данных в национальные программы инспекций, основанные на оценке рисков. Инспекторы уполномоченных органов государств-членов сообщают о несоблюдении требований законодательства или руководств, включая несоблюдение требований по мастер-файлу системы фармаконадзора и системе фармаконадзора.

3.8. Доступность мастер-файла системы фармаконадзора.

3.8.1. Мастер-файл системы фармаконадзора поддерживают в действующем и доступном состоянии для уполномоченного лица по фармаконадзору Он также должен быть постоянно доступен для инспекции, независимо от того, было ли сделано заранее уведомление или не было сделано вообще.

3.8.2. Держатель регистрационных удостоверений поддерживает и представляет по запросу копию мастер-файла системы фармаконадзора. Держатель регистрационного удостоверения представляет копию мастер-файла в течение срока не позднее 7 дней после получения запроса из уполномоченного органа государства-члена. Мастер-файл системы фармаконадзора представляют в удобочитаемом электронном формате или четко структурированной печатной копии.

3.8.3. Если один и тот же мастер-файл системы фармаконадзора используют более одного держателя регистрационного удостоверения (в случае использования общей системы фармаконадзора), соответствующий мастер-файл системы фармаконадзора должен быть доступен для каждого их них таким образом, чтобы каждый из держателей регистрационных удостоверений имел возможность представить мастер-файл в уполномоченные органы государств-членов в течение срока не более 7 дней после получения запроса.

3.8.4. Мастер-файл системы фармаконадзора, как правило, не запрашивается в ходе проведения оценки новых заявлений на получение государственной регистрации (т.е. до регистрации лекарственного препарата), но может быть запрошен в особых случаях, в частности, в случае внедрения новой системы фармаконадзора или выявлении проблем по безопасности лекарственного препарата, либо выявлении вопросов по

соответствию требованиям права Союза и законодательства государства-члена (нормам регулирования) по фармаконадзору.

4. ИНСПЕКТИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА

4.1. Введение.

4.1.1. В целях подтверждения соблюдения держателями регистрационных удостоверений требований и выполнения обязательств по фармаконадзору уполномоченные органы государств-членов обязаны проводить инспекции по фармаконадзору держателей регистрационных удостоверений или иных организаций, привлеченных держателем регистрационных удостоверений для выполнения обязательств по фармаконадзору. Инспекции по фармаконадзору должны проводиться инспекторами, назначаемыми органами государств-членов, уполномоченными проводить осмотр помещений, знакомиться с материалами, документами и мастер-файлом системы фармаконадзора у держателя регистрационного удостоверения или иных организаций, привлеченных держателем регистрационного удостоверения для выполнения обязательств по фармаконадзору. Держатели регистрационного удостоверения обязаны по требованию уполномоченного органа государства-члена представлять мастер-файл системы фармаконадзора, который будет использоваться для информирования о проведении инспекций.

4.1.2. Цели инспекций по фармаконадзору включают:

а) подтверждение наличия у держателя регистрационного удостоверения персонала, систем, а также помещения, средств и оборудования необходимого для выполнения своих обязательств по фармаконадзору;

б) выявление, оценка, регистрация и информирование инспектируемой стороны о несоответствиях, которые могут представлять опасность для здоровья населения;

в) использование результатов инспекций в качестве основы для обязательных для держателя регистрационного удостоверения действий, если в этом возникает необходимость.

4.1.3. Уполномоченный орган государства-члена имеет право проводить инспекции по фармаконадзору перед регистрацией лекарственных препаратов для проверки соответствия действующей системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения требованиям законодательства и надлежащей практики фармаконадзора. Уполномоченные органы государств-членов осуществляют взаимодействие по обмену информацией в части инспекций, которые планируются, и результатов инспекций, которые уже проведены.

4.1.4. Программы инспекций по фармаконадзору включают плановые инспекции в соответствии с основанным на рисках подходе, а также внеплановые инспекции, осуществляемые с целью оценки предполагаемых несоответствий или потенциальных рисков, которые могут оказать влияние на выполнение функций по фармаконадзору конкретного лекарственного препарата.

4.1.5. Результаты инспекции должны быть предоставлены инспектируемому субъекту, который получает возможность высказать свои комментарии по выявленному несоблюдению требований законодательства и надлежащей практики по фармаконадзору. Держатель регистрационного удостоверения обязан своевременно устранить выявленное несоответствие, разработав и внедрив план корректирующих и предупредительных мероприятий.

4.1.6. В случае выявления в результате инспекции несоблюдения держателем регистрационного удостоверения обязательств по фармаконадзору, государство-член обязано информировать другие государства-члены о выявленном нарушении. В случае необходимости государство-член должно принять необходимые меры для обеспечения того, чтобы к держателю регистрационного удостоверения применялись эффективные, соразмерные и сдерживающие наказания. Информация о проведении и результатах инспекций в рамках фармаконадзора, а также последующем контроле и оценке последствий, размещается государствами-членами на веб-сайтах соответствующих уполномоченных органов государств-членов.

4.2. Структуры и процессы.

4.2.1. Типы инспекций.

4.2.1.1. Инспекции системы фармаконадзора в целом и по отдельным лекарственным препаратам.

4.2.1.1.1. Инспекции в рамках системы фармаконадзора направлены на оценку и анализ имеющихся процедур, систем, персонала, помещений и оборудования, а также определения их соответствия обязательствам по фармаконадзору, установленным законодательством и надлежащей практикой по фармаконадзору. В ходе выполнения данного анализа могут использоваться конкретные примеры лекарственных препаратов для демонстрации и проверки работы системы фармаконадзора.

4.2.1.1.2. Инспекции, направленные на оценку выполнения функций по фармаконадзору в отношении определенного лекарственного препарата, направлены на оценку и анализ мероприятий и документации, связанной с конкретным лекарственным препаратом. Определенные аспекты общей системы фармаконадзора, используемые при выполнении функций в отношении инспектируемого лекарственного препарата, также

могут подлежать оценке в рамках инспекции по фармаконадзору, связанной с лекарственным препаратом.

4.2.1.2. Плановые и внеплановые инспекции по фармаконадзору.

4.2.1.2.1. Плановые инспекции по фармаконадзору выполняются в соответствии с предварительно составленной программой инспекций. В целях оптимизации планирования мероприятий по контролю функционирования системы фармаконадзора рекомендуется применять подход, основанный на оценке потенциальных рисков невыполнения соответствующих обязательств. Плановые инспекции представляют собой системные инспекции, но можно выбрать один или несколько конкретных лекарственных препаратов в качестве примеров для проверки функционирования системы фармаконадзора и получения практического доказательства ее эффективного функционирования и соответствия требованиям. В программу стандартной инспекции можно, например, включить оценку состояния системы по конкретным проблемам, выявленным экспертами.

4.2.1.2.2. Внеплановые инспекции системы фармаконадзора проводятся в случае выявления инициирующего фактора (системной проблемы) и при этом инспекция рассматривается как наиболее оптимальный способ изучения и оценки выявленной проблемы. Внеплановые инспекции направлены на оценку конкретных процессов фармаконадзора или включают в себя изучение выявленной проблемы (вопросов) и их влияния на конкретный лекарственный препарат. В определенных случаях, согласно выявленной инициирующей проблеме, могут выполняться инспекции с полной оценкой системы фармаконадзора. Внеплановые инспекции выполняются в случае выявления одного или нескольких из нижеуказанных инициирующих факторов:

4.2.1.2.2.1. в отношении соотношения польза-риск лекарственного препарата:

а) изменение соотношения польза-риск, если представляется необходимым дальнейшая оценка системы путем проведения инспекции;

б) задержка в выполнении, либо ненадлежащее выполнение процедуры выявления риска или информирования об изменении соотношения польза-риск, либо невыполнение данной процедуры;

в) представление информации по проблемам фармаконадзора в средства массовой информации (далее – СМИ) без предварительного или одновременного уведомления уполномоченных органов государств-членов;

г) несоблюдение требований законодательства или обязательств по обеспечению безопасности лекарственного препарата, выявленные в ходе мониторинга деятельности по фармаконадзору уполномоченными органами государств-членов;

д) приостановление обращения или изъятие с рынка лекарственного препарата без предварительного уведомления уполномоченных органов государств-членов;

4.2.1.2.2.2. обязательства по представлению информации (срочные и периодические):

а) задержка либо упущения в представлении информации по безопасности в соответствии с требованиями права Союза или законодательства государства-члена;

б) низкое качество[4] либо неполнота представляемой информации;

[4] Под низким качеством передаваемой информации понимается любое ее несоответствие требованиям системы качества фармаконадзора, в том числе неточность, непрослеживаемость, отсутствие целостности.

в) несоответствия между представляемой информацией и другими источниками информации;

4.2.1.2.2.3. запросы от уполномоченных органов государств-членов:

а) отказ от представления запрашиваемой информации или данных в сроки, указанные уполномоченными органами государств-членов;

б) низкое качество или ненадлежащее представление данных по запросам от уполномоченных органов государств-членов о представлении информации;

4.2.1.2.2.4. выполнение обязательств:

а) обеспокоенность[5] по поводу состояния или выполнения обязательств в рамках плана по управлению рисками;

б) задержки или невыполнение конкретных обязательств, касающихся мониторинга безопасности продукции, выявленных во время выдачи удостоверения о государственной регистрации;

в) низкое качество отчетов, запрошенных в качестве конкретных обязательств;

4.2.1.2.2.5. инспекции:

а) задержки во внедрении или ненадлежащее выполнение корректирующих и предупредительных действий;

б) информация о несоблюдении требований законодательства или обязательств по обеспечению безопасности лекарственного препарата, полученная при выполнении других видов инспекций (на соответствие требованиям надлежащих фармацевтических практик);

---

[5] Под «обеспокоенностью» в контексте данного пункта и пункта 4.2.1.3.2. настоящих Правил понимается обоснованное мнение уполномоченного органа государства-члена в сфере обращения лекарственных средств относительно отсутствия в распоряжении держателя регистрационного удостоверения организационной структуры, ресурсной базы или системы обеспечения качества системы фармаконадзора для надлежащей организации работы системы фармаконадзора.

в) проверка информации, полученной от других уполномоченных органов государств-членов, которые могут выявить несоответствия системы;

4.2.1.2.2.6. прочее:

а) проблемы, выявленные при рассмотрении мастер-файла системы фармаконадзора;

б) другая информация или поступающие жалобы (претензии), указывающие на отсутствие у держателя регистрационного удостоверения системы фармаконадзора или системы обеспечения ее качества.

4.2.1.3. Дорегистрационные инспекции.

4.2.1.3.1. Дорегистрационные инспекции системы фармаконадзора выполняются до выдачи регистрационного удостоверения. Целью данных инспекций является изучение функционирующей или планируемой системы фармаконадзора, согласно представленного заявителем описания системы. Дорегистрационные инспекции системы фармаконадзора не являются обязательными, но могут потребоваться при определенных обстоятельствах. Принципы запроса о проведении инспекции до регистрации должны быть определены заранее и не должны являться причиной необоснованных инспектирований, которые могут задержать выдачу удостоверения о государственной регистрации. При рассмотрении целесообразности и обоснованности выполнения дорегистрационных инспекций следует учитывать следующие факторы:

4.2.1.3.1.1. заявитель ранее не работал с имеющейся системой фармаконадзора на территории государств-членов или находится на стадии создания новой системы фармаконадзора;

4.2.1.3.1.2. наличие информации (например, истории предшествующих инспекций либо уведомлении (информации) о несоответствии, полученная от других уполномоченных органов

государств-членов) в отношении того, что держатель регистрационного удостоверения имеет нарекания по выполнению требований к системе фармаконадзора. Если у держателя регистрационного удостоверения имеется история серьезных и (или) постоянных несоответствий системы фармаконадзора действующим требованиям, то дорегистрационная инспекция системы фармаконадзора может быть одним из механизмов подтверждения того, что система фармаконадзора была соответствующим образом исправлена или усовершенствована до выдачи нового удостоверения о государственной регистрации;

4.2.1.3.1.3. в связи с конкретными проблемами, касающимися безопасности определенных лекарственных препаратов, может быть признано необходимым оценить возможность со стороны держателя регистрационных удостоверений:

а) реализации мероприятия по минимизации рисков, связанных с конкретным лекарственным препаратом;

б) надлежащего выполнения особых требования по обеспечению безопасности применения лекарственных препаратов, которые могут быть установлены; или

в) надлежащего выполнения процедур в рамках рутинного фармаконадзора лекарственного препарата, вызывающего опасения в отношении профиля безопасности.

Принятие решения по выполнению дорегистрационной инспекции включает оценку рисков с комплексной оценкой вопросов, касающихся конкретных лекарственных препаратов и системы.

4.2.1.3.2. В случае если в результате дорегистрационной инспекции системы фармаконадзора возникает обеспокоенность по поводу способности держателя регистрационного удостоверения выполнять требования к системе фармаконадзора, установленные законодательством

и надлежащей практикой фармаконадзора, уполномоченный орган государства-члена может рекомендовать следующие меры:

а) отказ в регистрации, подтверждении регистрации (перерегистрации) или иных процедурах, связанных с регистрацией;

б) выполнение повторной инспекции до выдачи регистрационного удостоверения с целью подтверждения устранения критических несоответствий и выполнения рекомендаций;

в) выдача удостоверения о государственной регистрации с рекомендацией проведения инспекции системы фармаконадзора на раннем пострегистрационном этапе.

4.2.1.4. Пострегистрационные инспекции.

Пострегистрационные инспекции системы фармаконадзора проводятся после выдачи удостоверения о государственной регистрации и предназначены для оценки выполнения держателем регистрационного удостоверения своих обязательства по фармаконадзору. Пострегистрационные инспекции могут быть любого типа из числа указанных в пунктах 4.2.1.1 и 4.2.1.2. настоящих Правил.

4.2.1.5. Объявленные и внезапные инспекции.

Большинство инспекций системы фармаконадзора будут объявленными, что предполагает получение инспектируемой стороной уведомления о необходимости обеспечения присутствия соответствующих лиц во время проведения инспекции. В ряде случаев целесообразным является проведение внезапных инспекций либо выполнение уведомления инспектируемой стороны накануне проведения инспекции (например, если объявление может поставить под угрозу цели инспекции или если инспекция проводится в сжатые сроки по безотлагательным причинам, связанным с угрозой безопасности).

4.2.1.6. Повторные инспекции.

Повторная инспекция может проводиться на регулярной основе в рамках программы плановых инспекций системы фармаконадзора. Необходимо оценить факторы риска с целью определения приоритетов повторных инспекций. Повторная инспекция на раннем этапе может проводиться в том случае, если выявлено значительное число несоответствий и требуется подтверждение надлежащего выполнения действий и мероприятий, направленных на устранение замечаний и оценки постоянного выполнения обязательств и соблюдения требований к системе фармаконадзора, в том числе оценки изменений в системе фармаконадзора. Повторная инспекция на раннем этапе также целесообразна вскоре после выполнения предыдущей инспекции в случае наличия информации о невыполнении инспектируемой стороной надлежащих корректирующих и предупредительных мероприятий по предписанию более ранней инспекции.

4.2.1.7. Дистанционные инспекции.

Это инспекции системы фармаконадзора, проводимые инспекторами, не находясь на территории помещений держателя регистрационного удостоверения либо иной организации, которой делегировано выполнений функций по фармаконадзору. Для проведения данной инспекции могут использоваться средства связи, такие как Интернет или телефон. Подобный тип инспекций может также использоваться в случае возникновения логистических трудностей в проведении инспекции на месте во время исключительных обстоятельств. Решение о проведении дистанционной инспекции по усмотрению инспекторов подлежит согласованию с уполномоченным органом государства-члена, выдающим поручение на проведение инспекции. Логистические аспекты дистанционной инспекции следует согласовывать с держателем регистрационного удостоверения. В случае, если в ходе

выполнения дистанционной инспекции выявляются вопросы, требующие выполнения оценки системы фармаконадзора непосредственно на месте их осуществления, принимается решение о проведении инспекции с выездом на место инспектирования.

4.2.2. Планирование инспекций.

4.2.2.1. Планирование инспекций систем фармаконадзора должно основываться на системном подходе, ориентированном на оценку рисков, с целью оптимального использования ресурсов в рамках осуществляемой деятельности по контролю и обеспечению высокого уровня защиты здоровья населения. Подход к планированию инспекций, основанный на рисках, позволяет определить частоту, направленность и объем инспектирования инспекций по фармаконадзору.

4.2.2.2. При составлении программ инспекций систем фармаконадзора уполномоченными органами государств-членов должны приниматься во внимание следующие факторы:

4.2.2.2.1. факторы, связанные с инспекцией:

а) история выявления несоответствий по результатам предыдущих инспекций фармаконадзора или других типов инспекций (в соответствии с надлежащими фармацевтическими практиками);

б) дата повторной инспекции, рекомендованная инспекторами или экспертами в результате предыдущей инспекции;

4.2.2.2.2. факторы, связанные с лекарственными препаратами:

а) регистрация лекарственного препарата, для которого назначены дополнительные мероприятия по фармаконадзору или мероприятия, направленные на минимизацию рисков;

б) регистрация лекарственного препарата, для которого назначено проведение пострегистрационных исследований по безопасности или назначен дополнительный мониторинг;

в) регистрация и поставка лекарственного(-ых) препарата с большим объемом продаж, т.е. потенциально значимым воздействием на большую популяцию пациентов;

г) лекарственный(-ые) препарат(-ы), не имеющий достаточного количества альтернатив на рынке государства-члена;

4.2.2.2.3. факторы, связанные с держателем регистрационного удостоверения:

а) держатель регистрационного удостоверения, который никогда не подвергался инспекции системы фармаконадзора;

б) держатель регистрационного удостоверения, имеющий в обращении много лекарственных препаратов на рынке государств-членов;

в) держатель регистрационного удостоверения, ранее не имевший удостоверений о государственной регистрации на территории государств-членов;

г) негативная информация в отношении выполнения требований законодательства и (или) проблем по безопасности лекарственных препаратов, полученная со стороны уполномоченных органов государств-членов и иных стран осуществляющих фармаконадзор, а также уполномоченных органов в других областях регулирования обращения лекарственных препаратов (т.е. соответствующих надлежащих фармацевтических практиках – лабораторной, клинической, производственной и дистрибьюторской);

д) изменения в организационной структуре держателя регистрационного удостоверения, такие как слияния и поглощения;

4.2.2.2.4. факторы, связанные с системой фармаконадзора:

а) держатель регистрационного удостоверения, имеющий субподрядную организацию по осуществлению деятельности по фармаконадзору (в части функций УЛФ в Союзе, представления отчетов

по безопасности и т.д.) и (или) несколько организаций, привлеченных для осуществления мероприятий по фармаконадзору;

б) замена УЛФ с момента последней инспекции;

в) изменения в базе(-ах) данных по безопасности лекарственных препаратов, которые могут включать в себя изменение самой базы данных или взаимосвязанных баз данных, статус валидации базы данных, а также информации о переданных или перенесенных данных;

г) изменения в договорных отношениях с поставщиками услуг по фармаконадзору или мест выполнения функций по фармаконадзору;

д) делегирование или передача управления мастер-файлом системы фармаконадзора.

4.2.2.3. Уполномоченные органы государств-членов имеют право запрашивать требуемую информацию у держателей регистрационных удостоверений в целях планирования инспекций на основании подхода по оценке рисков, в случае если на момент планирования она не является доступной.

4.2.3. Инспектируемые объекты.

Любая сторона, осуществляющая мероприятия по фармаконадзору полностью или частично, от имени держателя регистрационного удостоверения либо совместно с ним, может подвергаться инспекции на подтверждение способности надлежащего выполнения обязательств и соблюдения требований законодательства по фармаконадзору держателя регистрационного удостоверения. Объекты для инспектирования могут быть расположены на территории государств-членов либо их пределами. Инспекции объектов за пределами государств-членов могут быть уместными, если главный центр фармаконадзора, базы данных и (или) выполняемая деятельность по фармаконадзору находятся за пределами Союза. Тип и количество инспектируемых объектов должны выбираться

соответствующим образом, чтобы гарантировать достижение ключевых целей инспекции.

4.2.4. Объем инспекции.

Объем инспекции зависит от целей инспекции, от охвата предыдущими инспекциями уполномоченными органами государств-членов, а также от типа инспекции. При подготовке объема инспекции необходимо учитывать:

а) информацию, представленную в мастер-файле системы фармаконадзора;

б) информацию о функционировании системы фармаконадзора, например имеющиеся у уполномоченного органа государства-члена данные о соответствии системы;

в) конкретные факторы инициирования инспекции (пункт 2.1.2 настоящих Правил);

4.2.4.1. Стандартные инспекции фармаконадзора.

В процессе стандартных инспекций системы фармаконадзора проверяется соблюдение требований права Союза и законодательства государства-члена (норм регулирования) по фармаконадзору и надлежащей практики фармаконадзора. В случаях если это применимо, инспектирование должно включать оценку следующих элементов системы:

4.2.4.1.1. процедуры работы с индивидуальными сообщениями о нежелательных реакциях на лекарственный препарат (ИСНР):

а) сбор, получение и обмен сообщениями, полученными от источников всех видов, объектов и организаций в рамках системы фармаконадзора, в том числе от тех организаций, которые на контрактной основе выполняют обязательства по фармаконадзору для держателя

регистрационного удостоверения, а также иных подразделений организации, не относящихся к системе фармаконадзора;

б) оценка, в том числе механизмы получения и процедура регистрации оценки лиц, представивших сообщения; используемая терминология; оценка серьезности, ожидаемости и причинно-следственной связи;

в) регистрация результатов последующего наблюдения и исходов, например, исход в случаях воздействия лекарственного препарата на плод в период беременности и медицинское подтверждение сообщений, полученных со стороны пациентов;

г) выполнение требований законодательства по представлению различных типов ИСНР в соответствующие уполномоченные органы государств-членов;

д) ведение документации и архивирование ИСНР;

4.2.4.1.2. периодические обновляемые отчеты по безопасности (ПООБ) (если применимо):

а) полнота и достоверность включенных данных, обоснованность решений, относящихся к данным, которые не включены;

б) решение вопросов по изменению профиля безопасности, представление соответствующих анализов и мер;

в) оформление в соответствии с требованиями законодательства;

г) своевременность представления;

4.2.4.1.3. непрерывная оценка профиля безопасности:

а) использование всех источников информации для обнаружения сигнала;

б) правильное применение методологии анализа информации;

в) соответствие процедур расследования и последующих действий, например, внедрение рекомендаций после анализа данных;

г) реализация плана управления рисками или других обязательств;

д) своевременное выявление и представление полных и точных данных уполномоченным органам государств-членов, в частности в ответ на конкретные запросы данных;

е) включение утвержденных изменений в сообщения, касающиеся безопасности, и информацию о лекарственном препарате;

4.2.4.1.4. интервенционные (при необходимости) и неинтервенционные клинические исследования (испытания):

а) представление сообщений о подозреваемых серьезных неожиданных нежелательных реакциях в соответствии с требованиями законодательства государств-членов;

б) получение, регистрация и оценка случаев нежелательных реакций, выявленных в ходе интервенционных и неинтервенционных клинических исследований (испытаний);

в) представление результатов исследования (испытания) и соответствующей информации по безопасности лекарственных препаратов в форме отчетов согласно требованиям законодательства государств-членов;

г) соответствующий выбор справочной информации по безопасности, поддержание актуального уровня информации в брошюрах исследователя или информации о безопасности для пациента;

д) включение данных исследования (испытания) в текущую оценку профиля безопасности лекарственного препарата;

4.2.4.1.5. процедуры системы фармаконадзора:

а) роли и обязанности УЛФ, например, доступ к системе качества фармаконадзора, мастер-файлу системы фармаконадзора, показателям эффективности и индикаторам системы, отчетам по аудитам и

инспекциям, а также их способность принимать меры по улучшению соответствия;

б) роли и обязанности держателя регистрационного удостоверения в отношении системы фармаконадзора;

в) точность, полнота и поддержание актуального уровня информации в мастер-файле системы фармаконадзора;

г) качество и соответствие уровня подготовки, квалификации и опыта персонала;

д) охват и соответствие системы качества в отношении системы фармаконадзора, в том числе выполнение процессов контроля качества и обеспечения качества;

е) пригодность используемых компьютеризированных систем для выполнения конкретных функций;

ж) договоры и соглашения со всеми участвующими сторонами, соответствующим образом отражающие обязанности и мероприятия по выполнению фармаконадзора, а также их надлежащее выполнение.

Инспекция может включать в себя оценку соответствия осуществляемых мер минимизации рисков установленным требованиям.

4.2.4.2. Внеплановые инспекции.

Объем внеплановой инспекции будет зависеть от причин ее назначения. В число оцениваемых аспектов системы могут войти перечисленные в пункте 4.2.4.1 настоящих Правил, а также:

а) вовлечение и информированность УЛФ по вопросам, связанным с конкретным лекарственным препаратом;

б) углубленное изучение процессов, процедур принятия решений, выполнения информирования и реализации мер, связанных с конкретным фактором инициирования инспекции и (или) лекарственным препаратом.

4.2.4.3. Повторные инспекции.

4.2.4.3.1. Определяя объемы работ по выполнению повторной инспекции, нужно учитывать следующие аспекты:

а) анализ состояния системы и (или) плана корректирующих и предупредительных мероприятий, разработанный по результатам предыдущей инспекции фармаконадзора;

б) анализ значительных изменений, которые внесены в систему фармаконадзора со времени последней инспекции фармаконадзора (например, изменение базы данных фармаконадзора, слияния или поглощения компании, значительных изменения в договорных видах деятельности, замена УЛФ);

в) анализ процессов и (или) вопросов в отношении конкретного лекарственного препарата, выявленных в результате оценки информации, представленной держателем регистрационного удостоверения или не включенных в объем инспектирования предыдущей инспекцией.

4.2.4.3.2. Объем повторной инспекции определяется результатами предшествующих инспекций и может быть расширен с учетом ряда факторов (например, времени от даты проведения предшествующей инспекции, объема предшествующей инспекции, если это применимо).

4.2.5. Процесс инспекции.

4.2.5.1. Инспекции фармаконадзора необходимо планировать, координировать, проводить, представлять отчеты о них, контролировать выполнение замечаний и документировать в соответствии с процедурами инспекций, выполняемых на территории государств-членов. Совершенствованию и гармонизации проведения инспекций будут способствовать согласованные процессы и процедуры, совместные проверки, обмен опытом и обучение инспекторатов уполномоченных органов государств-членов.

4.2.5.2. Процедуры по инспекциям фармаконадзора систем фармаконадзора должны включать следующие процессы:

а) обмен информацией;

б) планирование инспекций;

в) дорегистрационные инспекции;

г) координация инспекций систем фармаконадзора в государствах-членах;

д) координация инспекций третьей страны (в том числе инспекций подрядчиков в третьих странах);

е) подготовка инспекций систем фармаконадзора;

ж) проведение инспекций систем фармаконадзора;

з) отчетность по инспекциям систем фармаконадзора и последующий контроль;

и) информирование и приоритетность инспекций фармаконадзора и полученных результатов;

к) ведение учета и архивирования документов, полученных в результате инспекций систем фармаконадзора;

л) внезапные инспекции;

м) санкции и регуляторные или принудительные меры в случае серьезного несоблюдения требований законодательства и надлежащей практики фармаконадзора;

н) рекомендации по подготовке инспекторов, выполняющих инспекции систем фармаконадзора, и обмену опытом работы.

4.2.5.3. При необходимости возможна разработка новых процедур.

4.2.6. Контроль исполнения замечаний инспекции.

В случае выявления в ходе выполнения инспекции несоблюдения обязательств по фармаконадзору, требуется установление последующего контроля до полного выполнения плана корректирующих и

предупредительных действий. Следует учитывать перечисленные ниже методы контроля:

а) анализ плана корректирующих и предупредительных действий держателя регистрационных удостоверений;

б) анализ периодических обновляемых отчетов о ходе работ в случае необходимости;

в) повторная инспекция для оценки надлежащего выполнения плана корректирующих и предупредительных действий;

г) запрос о представлении ранее не представленных данных; представлении изменений (например, в информацию о лекарственном препарате); представлении анализа влияния (например, результат анализа ранее не включенных в анализ данных при выполнении процедуры выявления сигнала);

д) запрос о выполнении надлежащего информирования, включая внесение изменений в информацию, представляемую в рамках маркетинговой деятельности, и (или) рекламную информацию;

е) запрос о встрече с держателем регистрационного удостоверения с целью обсуждения выявленных недостатков (несоответствий) и их влияния на план мероприятий;

ж) передача результатов инспекции другим уполномоченным органам государств-членов;

з) другие действия, связанные с лекарственным препаратом, в зависимости от влияния недостатков (несоответствий) и результатов последующих действий (сюда могут входить отзывы или действия, связанные с выдачей регистрационных удостоверений или разрешений на проведение клинических испытаний).

4.2.7. Действия и санкции уполномоченных органов государств-членов.

4.2.7.1. Согласно законодательству государств-членов, в целях охраны здоровья населения уполномоченные органы государств-членов обязаны обеспечить выполнение держателями регистрационных удостоверений обязательств по фармаконадзору. В случае обнаружения несоблюдения требований или невыполнения обязательств по фармаконадзору, действия, которые нужно предпринять, должны определяться по каждому конкретному случаю отдельно. Какие действия приняты, будет зависеть от потенциального негативного влияния несоответствий (несоблюдений) на здоровье населения, но любой случай несоответствий (несоблюдений) может учитываться при применении принудительных мер. При необходимости, соответствующее государство-член обязано принять необходимые меры для того, чтобы к держателю регистрационного удостоверения применялись эффективные, соразмерные и сдерживающие санкции.

4.2.7.2. В соответствии с настоящими Правилами и, при необходимости, правилами, установленными законодательством государств-членов, в случае несоблюдения, возможные варианты регулирования включают в себя следующее:

а) обучение и содействие: уполномоченные органы государств-членов имеют право общаться с представителями держателей регистрационных удостоверений (например, на собрании), чтобы обобщить выявленные несоответствия, разъяснить законодательные требования и ожидания уполномоченного органа государства-члена, а также рассмотреть корректирующие и предупредительные действия, предлагаемые держателем регистрационных удостоверений;

б) представление информации другим уполномоченным органам государств-членов в рамках договоренностей по обеспечению конфиденциальности;

в) инспекция: инспектирование держателей регистрационных удостоверений, которые не соблюдают обязательства или не выполняют требования, может проводиться с целью определения степени несоблюдения (невыполнения) законодательства и в последующем с целью подтверждения соблюдения (выполнения) законодательных требований;

г) письмо-предупреждение, заявление о несоблюдении (невыполнении) или уведомление о нарушении: эти документы могут выдаваться уполномоченным органом государства-члена с указанием законодательного документа или руководства, которое было нарушено, напоминая держателям регистрационных удостоверений об их обязательствах по фармаконадзору или мерах, которые должны предпринять держатели регистрационных удостоверений, а также сроки, установленные для устранения несоответствий или нарушений, чтобы предотвратить дальнейшие несоответствия или нарушения;

д) уполномоченные органы государств-членов могут рассмотреть вопрос об опубликовании списка держателей регистрационных удостоверений, которые серьезно или постоянно нарушают требования законодательства по фармаконадзору;

е) действия в отношении удостоверений о государственной регистрации или заявления на государственную регистрацию, например:

– экстренное введение ограничений, связанных с профилем безопасности лекарственного препарата;

– приостановка или аннулирование удостоверения о государственной регистрации;

– приостановка рассмотрений новых заявлений на получение удостоверений о государственной регистрации до реализации корректирующих и предупредительных действий;

– назначение дорегистрационных инспекций системы фармаконадзора;

ж)отзывы лекарственных препаратов, например, в случае, если в информацию о лекарственном препарате не включены очень важные предупреждения по безопасности;

з) действия, связанные с маркетинговой или рекламной информацией;

и) внесение поправок в протоколы или приостановка клинических исследований (испытаний) в случае выявлении изменений профиля безопасности конкретного лекарственного препарата;

к) административные штрафы, как правило, фиксированные или основанные на прибыли компании штрафы, или взимаемые ежедневно.

4.2.8. Квалификация и обучение инспекторов.

Инспектора, которые участвуют в проведении инспекций систем фармаконадзора, должны быть специалистами уполномоченных органов государств-членов или лицами, назначенными в соответствии с требованиями законодательства государства-члена, а также должны соблюдать положения Руководства по качеству инспектората уполномоченного органа государства-члена. Рекомендуется, чтобы назначение инспекторов основывалось на их опыте и минимальных требованиях, определенных уполномоченным органом государства-члена. Инспектора должны пройти обучение в том объеме, который необходим для обеспечения их компетентности в тех областях, которые необходимы для подготовки и проведения инспекций, а также отчета о них. Они должны также пройти обучение процессам и требованиям фармаконадзора таким образом, чтобы быть способными, в случае если не располагают соответствующим опытом, оценить различные аспекты системы фармаконадзора.

4.2.9. Управление качеством процесса инспекции фармаконадзора.

Качество процесса инспекции системы фармаконадзора регулируется уполномоченными органами государства-члена, входит в число вопросов, на которые распространяется система качества системы фармаконадзора уполномоченного органа государства-члена и подлежит аудиту.

4.3. Сотрудничество в рамках Союза.

4.3.1. Коллективное использование информации.

Уполномоченные органы государств-членов обязаны сотрудничать, чтобы облегчить обмен информацией по инспекциям системы фармаконадзора, в частности:

а) информацией об инспекциях, которые запланированы и проведены с целью устранения ненужных повторов и дублирования работ в Союзе, а также для оптимизации использования инспекционных ресурсов;

б) информацией об объеме инспекции с тем, чтобы наметить будущие инспекции;

в) информацией о результатах инспекции, в частности в том случае, когда результатом является выявление факта невыполнения держателем регистрационных удостоверений требований законодательства по фармаконадзору и надлежащей практики фармаконадзора. Уполномоченные органы государств-членов обмениваются информацией о критических и существенных выявленных недостатках, а также кратким изложением корректирующих и предупредительных действий и их дальнейшим контролем.

4.4. Роль держателей регистрационных удостоверений.

Держатели регистрационных удостоверений, имеющие зарегистрированные на территории государств-членов лекарственные препараты, подлежат инспекциям системы фармаконадзора. Держатели

регистрационных удостоверений несут следующую ответственность за выполнение инспекции:

а) являются обязанными всегда быть готовыми к инспекции, поскольку инспекции могут быть внезапными.

б) обязаны вести и представлять по требованию инспекторов не позднее чем через 7 рабочих дней после получения запроса, мастер-файл системы фармаконадзора.

в) обязаны гарантировать получение согласия до начала инспекции на проведение инспекции от объектов, выбранных для инспекции, к которым могут относиться организации, выполняющие функции по фармаконадзору на контрактной основе по договору с держателем регистрационных удостоверений.

г) предоставить инспекторам любую информацию и (или) документацию, которая необходима для подготовки к инспекции в установленные сроки или во время проведения инспекции.

д) гарантировать, что соответствующий персонал, участвующий в деятельности по фармаконадзору или взаимосвязанной деятельности, будет присутствовать во время инспекции и давать разъяснения по возникающим вопросам.

е) гарантировать надлежащее и своевременное выполнение планов корректирующих и предупредительных мероприятий для устранения выявленных во время инспекции недостатков (несоответствий) с установлением приоритетов по критическим и существенным недостаткам (несоответствиям).

4.5. Инспекционные сборы.

Сборы за проведение инспекций взимаются согласно регулированию вопроса взимания сборов за выполнение инспекций законодательством государств-членов.

5. АУДИТ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА

5.1. Структуры и процессы.

5.1.1. Аудит системы фармаконадзора и его цели.

5.1.1.1. Целью проведения аудита системы фармаконадзора является подтверждение соответствия и эффективности внедрения и функционирования системы фармаконадзора, путем анализа и оценки объективных фактов, включая систему качества системы фармаконадзора.

5.1.1.2. Аудит представляет собой систематический, упорядоченный, независимый и документированный процесс получения и объективной оценки фактов, характеризующих работу системы фармаконадзора, с целью определения степени выполнения критериев аудита, способствующих улучшению процессов управления рисками, контроля и управления процессами. Аудиторские факты состоят из записей, документальных подтверждений или иной информации, которая имеет отношение к критериям аудита и поддается проверке. Критерии аудита отражают стандарты выполнения и контроля деятельности, по отношению к которым выполняется оценка проверяемой стороны и ее деятельности. Применительно к системе фармаконадзора критерии аудита должны отражать требования, предъявляемые к системе фармаконадзора, в том числе его системе качества выполняемых процедур по фармаконадзору, которые определяются требованиями законодательства и надлежащей практики фармаконадзора.

5.1.2. Основанный на рисках подход к аудитам системы фармаконадзора.

Основанным на риске подходом является такой подход, который использует методы определения области риска. Под риском понимается вероятность наступления события, которое окажет влияние на достижение

поставленных целей с учетом серьезности его последствий и (или) вероятности не обнаружения другими методами. Основанный на риске подход к аудитам ориентирован на области самого высокого риска для системы фармаконадзора организации, в том числе системы качества системы фармаконадзора. В контексте фармаконадзора, первостепенное значение имеет риск причинения вреда здоровью населения. Риск оценивается на следующих этапах:

а) планирование аудита на стратегическом уровне, результатом которого является стратегия аудита (долгосрочный подход), которая должна утверждаться высшим руководством;

б) планирование аудита на тактическом уровне, результатом которого является программа аудита, установление целей аудита, а также области распространения аудита;

в) планирование аудита на оперативном уровне, результатом которого является план аудита для отдельных аудиторских задач, определение приоритетов задач аудита на основании оценки рисков, использование методов выборочного исследования и тестирования, основанных на риске, отчетность по результатам аудитов в соответствии с относительным уровнем риска, а также рекомендации по аудиту.

Оценка риска должна документально подтверждаться для стратегического, тактического и оперативного планирования аудиторской деятельности системы фармаконадзора в организации.

5.1.2.1. Планирование аудита на стратегическом уровне.

5.1.2.1.1. Стратегия аудита представляет собой определение на высшем уровне планирования аудиторских мероприятий, проведение которых запланировано на срок более одного года, как правило, на период 2-5 лет. Стратегия аудита включает в себя перечень аудиторских проверок, выполнение которых может быть достаточным. Стратегия аудита

используется для определения области, намеченной для проведения аудита, темы аудита, а также методов и допущений (включая, например, оценку риска), на которых основана программа аудита.

5.1.2.1.2. Стратегия аудита должна охватывать организацию управления процессом, управление рисками и средства внутреннего контроля всех составляющих системы фармаконадзора, включая следующие:

а) все процессы и задачи системы фармаконадзора;

б) система качества деятельности в системе фармаконадзора;

в) взаимодействия и связующие звенья с другими подразделениями, в случае необходимости;

г) мероприятия по фармаконадзору, проводимые подчиненными организациями или делегированные другой организации (например, региональным центрам, представляющим информацию; филиалам держателя регистрационного удостоверения; третьим лицам, таким как подрядные организации и другие держатели регистрационных удостоверений).

5.1.2.1.3. Факторы риска, которые следует учитывать при выполнении процедуры оценки риска, включают, но не ограничиваются следующими:

а) изменения в законодательстве по фармаконадзору или настоящих Правилах;

б) крупная реорганизация или другие преобразования системы фармаконадзора, слияния, приобретения;

в) изменение ключевых управленческих функций;

г) риск нехватки надлежащим образом подготовленных и опытных сотрудников фармаконадзора (например, ввиду значительной текучести

персонала, недостатков в процессах обучения, реорганизации, увеличения объемов работ);

д) существенные изменения в системе фармаконадзора с момента предыдущего аудита (например, введение новой базы данных по деятельности по фармаконадзору или значительное обновление существующей базы данных, изменения процессов и видов деятельности с учетом новых или измененных требований законодательства);

е) первый лекарственный препарат на рынке (для держателей регистрационных удостоверений);

ж) лекарственный(-ые) препарат(-ы) на рынке с введенными мерами минимизации рисков или другими условиями обращения, связанными с профилем безопасности лекарственных препаратов (например, назначение дополнительного мониторинга);

з) степень критичности процесса, в частности:

–для уполномоченных органов государств-членов: насколько критична область или процесс по отношению к надлежащему функционированию системы фармаконадзора государств-членов и общей цели системы здравоохранения;

–для держателей регистрационных удостоверений: насколько критична область или процесс по отношению к надлежащему функционированию системы фармаконадзора. При принятии решения о проведении аудита какого-либо филиала или третьего лица, держатель регистрационного удостоверения должен учитывать характер и критичность мероприятий по фармаконадзору, которые проводятся в настоящее время филиалом или третьей стороной от имени держателя регистрационного удостоверения, помимо учета других факторов, включенных в этот список;

и) результаты предыдущих аудитов (проводились ли когда-либо аудиты этой области или процесса, результаты предыдущего аудита);

к) выявленные процедурные недостатки (несоответствия), касающиеся конкретных областей деятельности или процессов;

л) другие организационные изменения, которые могут негативно отразиться на области деятельности или процессе, например, если происходит изменение вспомогательной функции (такой как информационно-технологическая поддержка), это может негативно сказаться на деятельности по фармаконадзору.

5.1.2.2. Планирование аудита на тактическом уровне.

5.1.2.2.1. Программа аудита представляет собой перечень аудитов, состоящий из одного или нескольких аудитов, запланированных на конкретный срок, обычно на один год. Подготовка программы аудитов должна осуществляться в соответствии с долгосрочной стратегией аудита. Программа аудита должна быть одобрена высшим руководством с общей ответственностью за оперативную и управленческую структуру.

5.1.2.2.2. Основанная на риске программа аудита основывается на надлежащей оценке рисков и должна быть ориентирована на оценку следующих аспектов:

а) система качества системы фармаконадзора;

б) критические процессы в системе фармаконадзора;

в) ключевые системы контроля, опирающиеся на мероприятия фармаконадзора;

г) области высокого риска после внедрения процедур контроля и мер минимизации риска;

5.1.2.2.3. Основанная на риске программа аудита должна также учитывать результаты предыдущих аудитов в части недостаточного охвата областей деятельности, направлений высокого риска, а также

непосредственного указания руководства и (или) лиц, которые несут ответственность за систему фармаконадзора.

5.1.2.2.4. Документация программы аудита должна включать краткое описание плана каждого аудита, который будет проведен, в том числе объем аудита и цели. Обоснование сроков, периодичности и объема отдельных аудитов, которые являются частью программы аудитов, должны основываться на документально оформленной оценке рисков. Основанные на оценке риска аудиты системы фармаконадзора должны выполняться регулярно в соответствии с требованиями законодательства. Внесение обоснованных изменений в программу аудита должно быть надлежащим образом документировано.

5.1.2.3. Планирование и отчетность по аудиту на оперативном уровне.

5.1.2.3.1. Планирование и сбор данных на местах.

Организация должна внедрить письменные процедуры с учетом планирования и проведения отдельных аудитов. Сроки реализации всех мер, необходимых для выполнения отдельного аудита, должны быть установлены в соответствующих процедурах, связанных с проведением аудита. Организация должна обеспечить проведение аудитов в соответствии с письменными процедурами, в соответствии с данным разделом надлежащей практики фармаконадзора.

Отдельные аудиты системы фармаконадзора должны проводиться в соответствии с утвержденной программой аудита, основанной на рисках (см. пункт 5.1.2.2. настоящих Правил). При планировании отдельных аудитов аудитор определяет и оценивает риски, сопряженные с рассматриваемой областью, применяя самые подходящие методы выборочных исследований и тестирования. Метод выполнения аудита надлежащим образом документируется в плане проведения аудита.

5.1.2.3.2. Отчетность.

Выводы аудиторов документально отражаются в аудиторском заключении и своевременно докладываются руководству. Процесс аудита должен включать механизмы передачи выводов аудита объекту аудита, получения обратной связи и представления аудиторской отчетности руководству и заинтересованным сторонам, в том числе лицам, ответственным за систему фармаконадзора, в соответствии с требованиями законодательства и рекомендаций по аудиту системы фармаконадзора. Результаты аудита должны представляться в соответствии с относительным уровнем риска и классифицироваться с целью указания их критичности по отношению к рискам, влияющим на систему фармаконадзора, процессы и компоненты процессов. Система классификации должна определяться в описании системы качества фармаконадзора и учитывать отмеченные ниже пороговые значения, которые следует использовать в дальнейшей отчетности:

а) критическим является принципиальный недостаток (несоответствие) одного или нескольких процессов или выполняемых процедур системы фармаконадзора, который отрицательно влияет на всю систему фармаконадзора и (или) права, безопасность и благополучие пациентов, и (или) представляет потенциальную угрозу здоровью населения и (или) представляет собой серьезное нарушение действующих требований законодательства;

б) существенным является значительный недостаток (несоответствие) одного или нескольких процессов или выполняемых процедур системы фармаконадзора, или принципиальный недостаток какой-либо части одного или нескольких процессов или выполняемых процедур фармаконадзора, что отрицательно сказывается на всем процессе и (или) потенциально может сказаться на правах, безопасности и благополучии пациентов, и (или) может представлять потенциальную опасность для здоровья населения и

(или) представляет собой нарушение действующих требований законодательства, которые, однако, не считаются серьезными.

в) несущественным является недостаток (несоответствие) какого-либо компонента одного или нескольких процессов или выполняемых процедур системы фармаконадзора, которые, как ожидается, не могут отрицательно сказаться на всей системе фармаконадзора или процессе и (или) правах, безопасности и благополучии пациентов.

По вопросам, которые необходимо решать в срочном порядке, необходимо незамедлительно информировать руководство объекта аудита и высшее руководство.

5.1.2.4. Действия, основанные на результатах аудита и последующего контроля аудитов.

5.1.2.4.1. Действия, указанные в данном разделе настоящих Правил, такие как незамедлительные действия, оперативные действия, действия в разумные сроки, а также вопросы, по которым необходимо срочное принятие решения либо срочное информирование, предназначены для выполнения в сроки, которые являются надлежащими, уместными и соответствующими относительному риску для системы фармаконадзора. Необходимо установить приоритеты корректирующих и предупредительных действий для устранения выявленных критических и существенных недостатков (несоответствий). Точные сроки действий, связанных с выявленным критическим недостатком (несоответствием), могут варьироваться в зависимости от характера выводов и запланированного действия.

5.1.2.4.2. Руководство организации несет ответственность за обеспечение организации механизмом, позволяющим надлежащим образом решать вопросы, связанные с результатами аудита системы фармаконадзора. Комплекс мероприятий должен включать анализ

изначальной причины выявленного недостатка, анализ влияния выявленных результатов аудита, а также подготовку плана корректирующих и предупредительных мероприятий.

5.1.2.4.3. Высшее руководство и лица, наделенные руководящими полномочиями, должны позаботиться о том, чтобы предпринять все необходимые эффективные меры по устранению недостатков, выявленных в процессе аудита. Выполнение согласованных действий должно систематически контролироваться. Информация о ходе реализации корректировочных и предупредительных мероприятий должна периодически доводиться до сведения высшего руководства сообразно запланированным действиям. Подтверждение завершения комплекса корректировочных и предупредительных мероприятий должно надлежащим образом документироваться. Программа аудита должна предусматривать потенциальную возможность проведения контрольных аудитов, которые выполняются по мере необходимости, с целью подтверждения завершения выполнения согласованных действий.

5.1.3. Система качества и документирования.

5.1.3.1. Компетентность аудиторов и управления качеством аудиторской деятельности.

5.1.3.1.1. Независимость и объективность аудита и работы аудиторов.

Организация должна назначить конкретное лицо, которое будет отвечать за деятельность по аудиту в области фармаконадзора. Деятельность по выполнению аудитов системы фармаконадзора должна быть независимой. Руководство организации должно обеспечить и документировать независимость и объективность аудиторов.

Аудиторы должны быть свободны от вмешательства в определение объема аудита, проведение аудита системы фармаконадзора и информирование о результатах аудита. Основная отчетность должна

направляться высшему руководству, которое несет полную ответственностью за исполнительскую и управленческую структуру, что позволяет аудитору(-ам) выполнять свои обязанности и представить независимое и объективное аудиторское заключение. Аудиторы могут консультироваться с экспертами, персоналом, участвующим в процессах по фармаконадзору, а также с лицом, уполномоченным по фармаконадзору, при сохранении непредвзятого отношения и отсутствии влияния на объективность и качество выполняемых работ.

5.1.3.1.2. Квалификация, профессионализм, опыт и непрерывное повышение квалификации аудиторов.

Аудиторы должны обладать и поддерживать требуемую квалификацию с точки зрения знаний, навыков и способностей, необходимых для эффективного проведения аудиторских мероприятий системы фармаконадзора, а также участия в них. Аудиторы должны обладать навыками, умениями и знаниями по разделам:

а) принципов, процедур и методов аудита;

б) существующих законодательных актов, руководств и других требований, относящихся к системе фармаконадзора;

в) мероприятий, процессов и процедур фармаконадзора;

г) систем управления;

д) организационных систем.

5.1.3.1.3. Оценка качества аудиторской деятельности.

Оценка аудиторской деятельности может осуществляться посредством текущей и периодической оценки всей аудиторской деятельности, отзывов объекта аудита и самооценки аудиторской деятельности (например, контроль качества аудиторской деятельности, соблюдение кодекса поведения, программ аудита и аудиторских процедур).

5.1.3.2. Аудиты, проведенные внешними поставщиками аудиторских услуг.

Основная ответственность за функционирование и эффективность системы фармаконадзора лежит на организации. В случае если организация принимает решение прибегнуть к внешнему поставщику аудиторских услуг для выполнения требований по аудиту системы фармаконадзора на основе данного раздела требований надлежащей практики фармаконадзора, следует соблюсти следующие требования:

а) требования и подготовка оценки аудиторского риска, стратегии аудита, программы аудита и отдельных аудиторских заданий должны быть доведены организацией до сведения внешних поставщиков услуг в письменной форме;

б) объем работы, задачи и процедурные требования к проведению аудита должны быть доведены организацией до сведения внешних поставщиков услуг в письменной форме;

в) организация должна получить документальное подтверждение независимости и объективности внешних поставщиков аудиторских услуг;

г) внешний поставщик аудиторских услуг должен также соблюдать соответствующие разделы настоящих Правил.

5.1.3.3. Хранение отчетов об аудитах.

Отчеты об аудитах и сведения, подтверждающие завершение действий по результатам аудита, должны храниться в соответствии с требованиями, приведенными в разделе 2.

5.2. Требования к проведению аудита.

5.2.l. Держатели регистрационных удостоверений.

5.2.l.1. Требования к проведению аудита.

Держатели регистрационных удостоверений обязаны регулярно проводить основанные на риске аудиторские проверки своей системы

фармаконадзора, в включая аудит системы качества системы фармаконадзора, с целью обеспечения соответствия действующей системы качества предъявляемым требованиям. Даты проведения аудитов и результаты проведенных аудитов, а также контрольных аудитов должны надлежащим образом документироваться.

5.2.1.1.1. Лицо уполномоченное по фармаконадзору в государствах-членах.

УЛФ должно получать отчеты о результатах аудита системы фармаконадзора, а также представлять информацию аудиторам, имеющим отношение к оценке рисков, включая сведения о состоянии выполнения корректирующих и предупредительных мероприятий. УЛФ должно получать информацию о результатах любого аудита, имеющего отношение к системе фармаконадзора в государствах-членах, вне зависимости от места его проведения.

5.2.l.2. Уполномоченные органы государств-членов.

5.2.l.2.1. Требования к проведению аудита.

Уполномоченный орган государства-члена должен регулярно проводить независимые проверки задач системы фармаконадзора государств-членов и регулярный аудит своей системы фармаконадзора и основанные на рисках аудиты системы качества с целью обеспечения соответствия системы качества предъявляемым требованиям. Даты проведения и результаты проведенных аудитов, а также контрольных аудитов, должны надлежащим образом документироваться.

5.2.1.2.2. Принятая методология.

В целях обеспечения согласованного и гармонизированного планирования, реализации и отчетности, аудиты, проводимые в уполномоченных органах государств-членов, должны основываться на принятой терминологии и методологии.

5.2.2. Требования к аудиторской отчетности.

5.2.2.1. Отчетность держателя регистрационного удостоверения.

5.2.2.1.1. Держатель регистрационного удостоверения должен включить пояснительную запись по критическим и существенным результатам аудита системы фармаконадзора в мастер-файл системы фармаконадзора. Основываясь на результатах аудита, держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить подготовку и реализацию соответствующего плана, в котором подробно указать корректирующие и предупредительные мероприятия. После выполнения корректирующих и предупредительных мероприятий в полном объеме запись в мастер-файле может быть удалена. Для удаления каких-либо сведений, касающихся аудита, из мастер-файла системы фармаконадзора требуются объективные подтверждающие данные.

5.2.2.1.2. Держатель регистрационного удостоверения должны обеспечить включение списка всех запланированных и проведенных аудитов в приложение к мастер-файлу системы фармаконадзора, а также выполнение всех запланированных аудитов с соблюдением обязательств по отчетности, предусмотренных законодательством, руководством по надлежащей практике фармаконадзора и внутренними правилами отчетности. Даты и результаты проведенных аудитов, а также контрольных аудитов должны надлежащим образом документироваться.

5.2.2.2. Отчетность уполномоченных органов государств-членов.

Уполномоченные органы государств-членов должны гарантировать, что они обеспечивают соблюдение обязательств по представлению отчетности по выполненным аудитам в соответствии с настоящими Правилами, правом Союза и законодательством государства-члена, а также внутренними правилами отчетности.

5.2.3. Конфиденциальность.

С документами и информацией, собранной внутренним аудитором, следует обращаться с должным уровнем конфиденциальности и осмотрительности.

6. СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ

6.1. Введение.

Процесс управления рисками состоит из трех взаимосвязанных и повторяющихся стадий:

6.1.1. Характеристика профиля безопасности лекарственного препарата, включая известные и неизвестные аспекты.

6.1.2. Планирование деятельности по фармаконадзору по характеристике рисков и выявлению новых рисков, а также повышения общего уровня знаний о профиле безопасности лекарственного препарата.

6.1.3. Планирование и осуществление деятельности по минимизации последствий рисков, а также оценки эффективности данной деятельности.

6.2. Структуры и процессы.

6.2.1. Принципы управления рисками.

Основной целью процесса управления рисками является обеспечение применения лекарственного препарата при максимально возможном превышении пользы определенного лекарственного препарата (или совокупности лекарственных препаратов) над рисками для каждого пациента и для целевых популяций в целом. Это может быть достигнуто либо путем увеличения пользы или путем снижения рисков. Процесс управления рисками носит цикличный характер и состоит из повторяющихся этапов по определению и анализу рисков и пользы, оценке соотношения польза-риск с определением возможности оптимизации, выбору и планированию методов характеристики и минимизации рисков, внедрению мероприятий по характеристике и минимизации рисков, сбору данных с мониторингом эффективности принятых мер.

6.2.2. Ответственность за управление рисками в рамках организации.

Основными организациями, непосредственно вовлеченными в планирование управления рисками лекарственных препаратов, являются

держатели регистрационных удостоверений и уполномоченные органы государств-членов, ответственные за регулирование процесса обращения лекарственных препаратов.

6.2.2.1. Держатели регистрационных удостоверений.

В отношении процесса управления рисками, связанными с выпускаемым лекарственным препаратом, держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за:

а) обеспечение постоянного контроля рисков, связанных с применением лекарственного(ых) препарата(ов), согласно требований соответствующего законодательства и представление получаемых результатов в соответствующие уполномоченные органы государств-членов;

б) принятие всех необходимых мер для минимизации рисков, связанных с применением лекарственного(ых) препарата(ов), а также для достижения максимально возможной пользы, включая обеспечение достоверности всей информации, представляемой держателем регистрационного удостоверения в отношении лекарственных препаратов, а также ее активное обновление и представление новой информации по мере ее получения.

6.2.2.2. Уполномоченные органы государств-членов.

Обязанностями уполномоченных органов государств-членов в отношении процесса управления рисками являются:

а) постоянный мониторинг пользы и рисков лекарственных препаратов, включая оценку сообщений о выявленных нежелательных реакциях, представленных держателями регистрационных удостоверений, медицинскими и фармацевтическими работниками, пациентами и полученных из других источников информации, в случаях когда это необходимо;

б) принятие соответствующих регуляторных мер по минимизации рисков, связанных с лекарственными препаратами, и обеспечение получения максимально возможной пользы, включая обеспечение точности и полноты всей информации, представляемой держателями регистрационных удостоверений в отношении лекарственных препаратов;

в) обеспечение выполнения мероприятий по минимизации рисков на национальном уровне;

г) эффективный обмен данными с заинтересованными сторонами при наличии новой доступной информации. Сюда входит предоставление информации в соответствующем формате пациентам, медицинским и фармацевтическим работникам, группам пациентов, научным сообществам и т.д.;

д) обеспечение принятия соответствующих мер минимизации рисков, при их определении, всеми держателями регистрационных удостоверений, как оригинальных, так и генерических лекарственных препаратов;

е) представление информации другим уполномоченным органам государств-членов, что включает в себя уведомление о любой деятельности по обеспечению безопасности в отношении лекарственного препарата, в том числе об изменениях в информации об оригинальном лекарственном препарате.

6.2.3. Цели плана управления рисками.

6.2.3.1. План управления рисками (ПУР) содержит информацию, которая должна выполнять следующие требования:

а) определять и характеризовать профиль безопасности лекарственного(ых) препарата(ов);

б) указывать, каким образом можно способствовать дальнейшей характеристике профиля безопасности лекарственного(ых) препарата(ов);

в) подтверждать документально меры по предотвращению или минимизации рисков, связанных с применением лекарственного препарата, включая оценку эффективности данных мероприятий;

г) подтверждать документально выполнение пострегистрационных обязательств по обеспечению безопасности применения, введенных при регистрации лекарственного препарата.

6.2.3.2. Для выполнения указанных требований ПУР также должен:

а) описывать известную и неизвестную информацию о профиле безопасности лекарственного(ых) препарата(ов);

б) указать, какова степень уверенности в том, что эффективность лекарственного препарата, продемонстрированная у целевых популяций при проведении клинических испытаний, будет достигаться в повседневной медицинской практике и документально подтвердить возможную необходимость исследований эффективности на пострегистрационном периоде;

в) планировать способ оценки эффективности мер по минимизации рисков.

6.2.3.3. ПУР является динамично изменяющимся, самостоятельным документом, который должен обновляться на протяжении всего жизненного цикла продукции. Для лекарственных препаратов, требующих составления периодических обновляемых отчетов по безопасности, некоторые (части) модули могут использоваться для обеих целей.

6.2.4. Структура плана управления рисками.

ПУР включает семь информационных частей:

Часть I. Обзорная информация по лекарственному препарату.

Часть II. Спецификация по безопасности.

Модуль CI: Эпидемиология показания(ий) по целевой(ых) популяции(ям).

Модуль CII: Доклиническая часть.

Модуль CIII: Воздействие лекарственного препарата в ходе клинических исследований (испытаний).

Модуль CIV: Популяции, не изученные в ходе клинических исследований (испытаний).

Модуль CV: Пострегистрационный опыт применения.

Модуль CVI: Дополнительные требования к спецификации по безопасности.

Модуль CVII: Идентифицированные и потенциальные риски.

Модуль CVIII: Обобщенная информация по проблемам по безопасности.

Часть III. План по фармаконадзору.

Часть IV. План пострегистрационных исследований эффективности

Часть V. Меры минимизации рисков (включая оценку эффективности мер минимизации рисков).

Часть VI. Резюме плана управления рисками.

Часть VII. Приложения.

Если ПУР составляется на несколько лекарственных препаратов, для каждого из лекарственных препаратов должна быть предусмотрена отдельная часть.

6.2.5. Подробное описание каждой части плана управления рисками.

6.2.5.1. Часть I. ПУР «Обзорная информация по лекарственному препарату».

Данная часть должна представлять административную информацию о ПУР, а также обзорную информацию по лекарственному препарату, на которое составляется ПУР.

Раздел должен включать:

6.2.5.1.1. Информация об активном веществе:

а) активное(ые) вещество(а);

б) фармакотерапевтическая(ие) группа(ы) (код АТХ (АТС));

в) название держателя регистрационного удостоверения;

г) дата и страна первой регистрации в мире (если применимо);

д) дата и страна, в которой было начато медицинское применение (если применимо);

е) количество лекарственных препаратов, которые включены в ПУР.

6.2.5.1.2. Административная информация о ПУР:

а) дата окончания сбора данных в рамках текущего ПУР;

б) дата представления и номер версии;

в) перечень всех частей и модулей ПУР с представлением информации о дате и версии ПУР, в рамках которого в последний раз (обновлялась и) представлялась часть или модуль.

6.2.5.1.3. Информация для каждого лекарственного препарата, включенного в ПУР:

а) торговое(ые) наименование(ия) в государствах-членах;

б) краткое описание лекарственного препарата, включающее:

− химический класс;

− краткое описание механизма действия;

− важная информация о его составе (например, происхождение активного вещества биологических лекарственных препаратов, соответствующих адьювантов для вакцин);

в) показания:

− одобренные (если применимо);

− предлагаемые (если применимо);

г) режим дозирования:

− одобренный (если применимо);

− предлагаемый (если применимо);

д) лекарственные формы и дозировка:

− одобренная (если применимо);

− предлагаемая (если применимо);

е) общемировой регуляторный статус с разбивкой по странам (дата регистрации или отказа в регистрации, дата размещения на рынке, текущий статус регистрации, пояснительные комментарии).

6.2.5.2. Часть II. ПУР «Спецификация по безопасности».

Целью раздела является представление краткого обзора профиля безопасности лекарственного(ых) препарата(ов), с указанием известной информации по безопасности, а также определения разделов профиля, по которым безопасность не является достаточно изученной. Спецификация по безопасности должна представлять собой резюме важных идентифицированных рисков лекарственного препарата, важных потенциальных рисков и важной отсутствующей информации. Спецификация по безопасности в ПУР формирует основу плана фармаконадзора и плана минимизации рисков.

Спецификация безопасности в ПУР включает восемь разделов:

Модуль CI. Эпидемиология показания(ий) по целевой(ым) популяции(ям).

Модуль CII. Доклиническая часть.

Модуль CIII. Воздействие лекарственного препарата в ходе клинических исследований.

Модуль CIV. Популяции, не изученные в ходе клинических исследований

Модуль CV. Пострегистрационный опыт применения.

Модуль CVI. Дополнительные требования к спецификации по безопасности.

Модуль CVII. Идентифицированные и потенциальные риски.

Модуль CVIII. Обобщенная информация по проблемам по безопасности.

Спецификация по безопасности может включать дополнительные элементы в зависимости от свойств лекарственного препарата, программы его разработки и изучения, включая аспекты качества и их влияние на профиль безопасности и эффективности лекарственного препарата, риска связанного с формой выпуска и иных аспектов, модифицирующих профиль безопасности.

6.2.5.2.1. Модуль CI. ПУР «Эпидемиология показаний по целевой (ым) популяции (ям)».

Эпидемиология показания(й) является предметом описания и оценки в данном разделе. Описание должно включать в себя оценку уровня заболеваемости, распространенности, смертности, распространенных в целевой популяции сопутствующих заболеваний и по возможности должно быть представлено со стратификацией по возрасту, полу и расовому и (или) этническому происхождению. Различия в эпидемиологии в разных регионах также должны подвергаться оценке и описанию. Следует также предоставить информацию о важных сопутствующих заболеваниях целевой популяции и возможном влиниянии лекарственного препарата на сопутствующую патологию. Включается информация о предполагаемом назначении лекарственного препарата, например, предназначено ли оно для профилактики заболеваний, для предотвращения некоторых серьезных исходов в связи с определенными заболеваниями или для торможения прогрессирования хронического заболевания. Должен также быть представлен краткий обзор места лекарственного препарата в терапевтическом арсенале лекарственных препаратов.

6.2.5.2.2. Модуль CII ПУР «Доклиническая часть».

Данный модуль ПУР должен представить резюме важных данных, полученных в результате доклинических исследований безопасности, например:

а) исследование токсичности (ключевые данные по токсичности, полученные в ходе исследования, например, хронической токсичности, репродуктивной токсичности, эмбриотоксичности, тератогенности, нефротоксичности, гепатотоксичности, генотоксичности, канцерогенности);

б) данные по общим фармакологическим свойствам (например, влияние на сердечно-сосудистую систему, включая удлинение QT-интервала, нервную систему и т.д.);

в) данные по реакциям взаимодействия лекарственного препарата;

г) иные данные по токсичности.

В разделе должна содержаться информация о значимых токсических свойствах и актуальности выводов при использовании на людях. Значимость данных определяется применительно к свойствам лекарственного препарата, особенностям целевой популяции и опыта применения подобных соединений или подходов к терапии при применении лекарственных препаратов той же группы. Помимо этого, должны обсуждаться аспекты качества, в случае если они могут значимо отразиться на профиле безопасности лекарственного препарата (например, важная информация об активном веществе или его примесях, например, генотоксических примесях). Если лекарственный препарат предназначен для применения женщинами детородного возраста, в документе должны быть упомянуты данные о репродуктивной токсичности и влиянии на развитие плода, а также о последствиях использования лекарственного препарата у данной группы пациентов. Остальные особые группы населения необходимо рассматривать в зависимости от утвержденных

показаний и целевой популяции, а также от необходимости наличия конкретных доклинических данных.

6.2.5.2.3. Модуль CIII. ПУР «Воздействие лекарственного препарата в ходе клинических исследований (испытаний)».

В разделе должны быть представлены данные о пациентах, которые были включены в клинические исследования (испытания) (на каких группах пациентов изучалось лекарственный препарат). Данные должны быть представлены в формате, удобном для анализа, например в форме таблиц или графиков. Объем исследуемой популяции должен быть подробно описан с указанием данных о количестве пациентов и временного промежутка (пациенто-лет, пациенто-месяцев), в течение которого пациенты подвергались воздействию лекарственного препарата. Данные по популяциям, включенным в клинические исследования (испытания), также должны быть стратифицированы в зависимости от типа исследования (популяция, включенная в ослепленное рандомизированное исследование и популяции, включенные во все клинические исследования). Стратификация популяционных подгрупп в случаях, как правило, включает в себя:

а) возраст и пол;

б) показания;

в) дозировка;

г) расовое происхождение.

Продолжительность воздействия должна быть изображена либо графически (путем нанесения на график точек, соответствующих количеству пациентов и времени), либо в формате таблицы.

В случае необходимости должна быть представлена информация об изучении воздействия на отдельные популяционные группы (беременные женщины, кормящие матери, пациенты с почечной недостаточностью,

печеночной недостаточностью, нарушениями сердечно-сосудистой системы, подгруппы населения с соответствующим генетическим полиморфизмом). Также должна быть указана степень тяжести нарушения функции почек, печени или сердечно-сосудистой системы, а также и генетического полиморфизма).

При представлении данных о возрасте должны быть выбраны категории, которые имеют отношение к целевой популяции. Данные по педиатрическим и пожилым пациентам должны быть разделены в соответствии с принятыми возрастными категориями (например, по категориям 65-74, 75-84 и старше 85 лет для пожилых пациентов). Для лекарственных препаратов, обладающих тератогенным действием, стратификация должна строиться исходя из возрастных категорий женской части популяции сообразно детородному потенциалу. Итоговые результаты должны представляться в конце каждой таблицы или диаграммы по мере необходимости.

За исключением случаев, когда это является обоснованным, данные по клиническим исследованиям должны представляться в обобщенной форме с суммированием показателей по графам и разделам в случаях, когда это уместно. В случае, если одна и та же группа пациентов была включена в более, чем одно исследование (например, продолжение открытого наблюдения после окончания клинического исследования), она включается в таблицу по группе возраста, пола и расы один раз. В случае, если между таблицами возникает несоответствие по числу пациентов, должны быть даны соответствующие разъяснения.

Если ПУР представляется вместе с заявлением на внесение нового показания, отдельно в начале раздела, а также в сводных таблицах, должны быть представлены данные по новой лекарственной форме или

способу введения, данные клинических испытаний, специфичные для данного показания.

6.2.5.2.4. Модуль CIV. ПУР «Популяции, не изученные в ходе клинических исследований (испытаний)».

В модуле CIV ПУР должна быть представлена информация о том, какие подгруппы пациентов целевых популяций не были изучены или были изучены лишь в ограниченной степени в пределах групп пациентов, включенных в клинические исследования (испытания). Ограничения клинических исследований (испытаний) также должны быть представлены с точки зрения релевантности критериев включения и невключения в отношении целевых популяций, а также различий, которые могут возникнуть в зависимости от параметров испытаний (например, больничная или общая практика). Выводы о возможности прогнозирования безопасности для целевых популяций должны основываться на точной и подробной оценке ограничений имеющихся данных клинических исследований либо их отсутствии для каких-либо подгрупп. Также должна излагаться информация об ограничениях клинической базы данных в отношении выявления нежелательных реакций по причине:

а) количества включенных в исследования пациентов;

б) кумулятивного воздействия (например, специфическая органотоксичность);

в) длительности применения (например, оценка канцерогенности).

Если отсутствующая информация может представлять серьезный риск для целевых популяций, это также следует включить в качестве проблемы по безопасности в модуль CVIII ПУР.

6.2.5.2.4.1. Рассматриваемые группы пациентов должны включать (но могут не ограничиваться):

а) Педиатрическую популяцию.

Дети (от рождения и до 18 лет с учетом различных возрастных категорий или, если это необходимо, с учетом других групп, значимых с точки зрения развития, т.е. с учетом конкретных периодов развития).

б) Пожилых пациентов.

Должны оцениваться последствия применения лекарственных препаратов у пациентов в возрасте старше 65 лет, соответственным образом учитывающие наиболее пожилых представителей данной группы. Оценка влияния сопутствующей патологии или нарушения функции органов (например, почек, печени) применительно к данной популяционной подгруппе делается с учетом возможного одновременного наличия нескольких факторов, например множественной сопутствующей патологии и многокомпонентной лекарственной терапии, оказывающих одновременное воздействие, модифицирующее профиль безопасности лекарственного препарата. Следует оценить необходимость проведения лабораторного скрининга в плановом порядке при назначении лекарственного препарата пациентам в данной подгруппе пациентов. В оценке должны отдельно рассматриваться нежелательные реакции, которые могут представлять особую опасность для пожилых пациентов, например, головокружение или воздействие на центральную нервную систему.

в) Беременных или кормящих женщин.

Если в целевую популяцию входят женщины детородного возраста, должны рассматриваться последствия применения лекарственного препарата в период беременности и кормления грудью. Если лекарственный препарат не предназначен специально для применения во время беременности, необходимо оценить результаты любых беременностей, которые были зафиксированы в ходе клинического

изучения лекарственного препарата. Если условием включения в клиническое исследование было применение контрацептивных средств, рассмотрение хода беременности также должно включать анализ причин, по которым принятые меры контрацепции не имели успеха (если применимо), а также последствий для использования в менее контролируемых условиях повседневной медицинской практики.

г) Пациентов с нарушениями функции печени.

д) Пациентов с нарушениями функции почек.

е) Пациентов с прочими значимыми сопутствующими заболеваниями (например, сердечно-сосудистой патологией, иммунодефицитными состояниями).

ж) Пациентов, степень тяжести заболевания которых отличается от изученной в ходе клинических испытаний.

Должен рассматриваться любой опыт применения у пациентов с различной степенью тяжести заболевания, в частности, если заявляемое показание ограничено в отношении пациентов с конкретной степенью тяжести заболевания.

з) Подгрупп пациентов, являющихся носителями известного и релевантного генетического полиморфизма.

Должна быть рассмотрена степень фармакогенетического влияния, применение у пациентов с неизвестными или различными генотипами, последствия использования генетических биомаркеров в целевой группе пациентов. Следует сделать оценку возможного влияния на целевую популяцию, а также определение насколько применение лекарственного препарата у пациентов с неизвестным или отличным генотипом может представлять собой проблему по безопасности.

Если потенциально клинически значимый генетический полиморфизм был определен, но не полностью изучен в ходе клинической

программы разработки, это следует рассматривать как отсутствующую информацию и (или) потенциальный риск. Также эта информация должна быть отражена в спецификации по безопасности и в плане фармаконадзора. Определение данного явления как проблемы по безопасности оценивается исходя из клинической значимости возможных последствий.

и) Пациенты различного расового и (или) этнического происхождения.

Должен рассматриваться опыт применения на пациентах различного расового и (или) этнического происхождения, а также влияние данного различия на эффективность, безопасность и фармакокинетику в целевых популяциях. В случае наличия вероятности влияния различий расовой или этнической принадлежности на эффективность лекарственного препарата, делается оценка возможной необходимости проведения пострегистрационных исследований эффективности.

6.2.5.2.5. Модуль CV. ПУР «Пострегистрационный опыт применения».

Целью данного модуля ПУР является представление информации о количестве пациентов, которым на пострегистрационном этапе применения назначался лекарственный препарат; особенностях применения в пострегистрационной медицинской практике, включая назначение особым группам пациентов, указанным в модуле CIV ПУР, о количестве пациентов, включенных в наблюдательные исследования (испытания), в ходе которых были собраны данные о безопасности и приняты регуляторные меры для приведения информации о безопасности лекарственных препаратов в соответствие с имеющимися данными.

6.2.5.2.5.1. Модуль CV. ПУР, подраздел «Регуляторные действия и действия держателя регистрационного удостоверения, связанные с безопасностью лекарственного препарата».

В подразделе указываются все регуляторные действия на любом рынке (в том числе, предпринятые по инициативе держателя регистрационного удостоверения), предпринятые в связи с выявленными проблемами по безопасности лекарственного препарата. Этот перечень должен содержать перечисление и описание предпринятых регуляторных действий с указанием страны и даты. При составлении обновлений ПУР, в данной части должны быть описаны действия, предпринятые с момента последнего представления ПУР с кратким описанием причин их принятия.

6.2.5.2.5.2. Модуль CV. ПУР, подраздел «Результаты пострегистрационного применения, полученные не в ходе клинических исследований».

По результатам реализации лекарственного препарата на различных рынках держатель регистрационного удостоверения представляет совокупные данные по количеству пациентов, подвергшихся воздействию на пострегистрационном этапе. По возможности эти данные должны быть стратифицированы по соответствующим категориям, которые могут включать возраст, пол, показания, дозу и географический регион. В зависимости от лекарственного препарата могут быть необходимы дополнительные переменные, например, количество курсов вакцинации, путь введения или продолжительность лечения. Необходимо сделать количественную и дифференцированную оценку воздействия с использованием обоснованной методики расчета исходя из особенностей применения и целевых популяций. Выполнение расчета исходя из количества реализованного лекарственного препарата в весовом или количественном измерении и соотнесения со средней рекомендуемой

дозой возможно только в случае, если лекарственный препарат во всех случаях назначается в одной дозе и имеет одинаковый фиксированный курс применения, что не является применимым для большинства лекарственных препаратов.

Для лекарственных препаратов с различными путями введения расчет воздействия должен быть сделан отдельно, если это представляется возможным. Уполномоченные органы государств-членов могут запросить дополнительную стратификацию данных по воздействию, например, данные по воздействию в различных возрастных группах или в рамках различных утвержденных показаний. Однако, если лекарственный препарат применяется по различным показаниям, в разных режимах дозирования, либо присутствуют иные факторы, удовлетворяющие критериям стратификации, держатель регистрационного удостоверения изначально должен представлять данные с соответствующей стратификацией, в случаях когда это представляется возможным.

6.2.5.2.5.3. Модуль CV. ПУР, подраздел «Результаты пострегистрационного опыта применения у групп пациентов, не изученных в ходе клинических исследований (испытаний)».

Если пострегистрационное использование лекарственного препарата было зафиксировано у особых групп пациентов, определенных в модуле CIV ПУР, как подвергавшихся ограниченному воздействию или вовсе не подвергавшихся воздействию, следует предоставить оценку числа пациентов, подвергшихся воздействию, и метод расчета вне зависимости от того, использовался ли лекарственный препарат по утвержденным показаниям или вне утвержденных показаний к применению. При применении у педиатрической популяции должна быть сделана ссылка на модуль CVI ПУР, раздел «Особые аспекты применения в педиатрии». Также должна быть представлена информация в профиле безопасности

лекарственного препарата в отношении этих особых групп пациентов по сравнению с остальной частью целевой популяции. В подразделе должна быть представлена любая информация о возможном изменении профиля пользы (профиля эффективности) в особой группе пациентов. Любые особые группы пациентов, оказавшиеся в зоне повышенного или пониженного риска в отношении конкретного аспекта профиля безопасности, должны также быть рассмотрены в рамках оценки специфического риска в модуле CVI ПУР, но в данном разделе следует указание о рисках и группах пациентов, подверженным им.

6.2.5.2.5.4. Модуль CV. ПУР, подраздел «Утвержденные показания к применению и фактическое применение»

Для обновления спецификации по безопасности должны быть сделаны конкретные ссылки на то, каким образом фактическое применение в медицинской практике отличалось от применения, прогнозируемого в модуле CVII ПУР, и от одобренных показания(ий) и противопоказания(ий) к применению (использование вне утвержденных показаний к применению). В раздел включается информация, полученная из исследований использования лекарственного препарата (или в результате других обсервационных исследований, в которые было включено исследование показаний к применению лекарственного препарата), включая исследования использования лекарственного препарата, которые проводились по запросу уполномоченных органов государств-членов для целей, отличных от управления рисками.

Применение не в соответствии с утвержденными показаниями включает, помимо прочего, неодобренное применение у педиатрических пациентов различных возрастных категорий, а также применение по неодобренным в ОХЛП показаниям в случаях, если это применение происходит не в рамках клинического исследования (испытания).

В случае, если у уполномоченного органа государства-члена возникают опасения в отношении имеющегося применения лекарственного препарата не по утвержденным показаниям, держатель регистрационного удостоверения должен попытаться количественно оценить данное применение с указанием использованного метода оценки получения данных.

6.2.5.2.5.5. Модуль CV. ПУР, подраздел «Применение в ходе эпидемиологических исследований».

Подраздел включает перечень эпидемиологических исследований, которые включали (включают) сбор и оценку данных по безопасности. Должна быть представлена информация о названии исследования, типе исследования (например, когортное исследование, исследование случай-контроль), изучаемой популяции (включая страну и другие соответствующие популяционные характеристики), продолжительности исследования, количестве пациентов в каждой категории, заболевании при необходимости и статусе исследования (завершено или продолжается). Если исследование было опубликовано, в данный раздел ПУР должна быть включена ссылка, а в приложение 7 ПУР представлена соответствующая публикация.

6.2.5.2.6. Модуль CVI. ПУР, раздел «Дополнительные требования к спецификации по безопасности».

6.2.5.2.6.1. Модуль CVI. ПУР, подраздел «Потенциальный риск передозировки».

Особое внимание следует уделить лекарственным препаратам, в отношении которых существует потенциальный риск передозировки, как преднамеренной, так и случайной. Примеры включают лекарственные препараты с узким терапевтическим интервалом или лекарственные препараты, которые могут вызвать обширные дозозависимые токсические

реакции и (или) в отношении которых существует высокий риск преднамеренной передозировки у целевой популяции (например, при депрессии). В случае определения риска передозировки как проблемы по безопасности, по данному аспекту безопасности предлагаются дополнительные меры в состав соответствующих мер минимизации рисков, изложенных в модуле V ПУР.

6.2.5.2.6.2. Модуль CVI. ПУР, подраздел «Потенциальный риск передачи инфекционных агентов».

Держатель регистрационного удостоверения должен сделать оценку потенциального риска передачи инфекционных агентов. Это может быть связано с характером производственного процесса или используемыми материалами. Что касается вакцин, то необходимо рассмотреть любой потенциальный риск передачи живого вируса.

6.2.5.2.6.3. Модуль CVI. ПУР, подраздел «Потенциальный риск злоупотребления и использования в незаконных целях».

В подразделе следует сделать оценку потенциального риска злоупотребления и использования в незаконных целях. При необходимости в плане управления рисками необходимо рассмотреть меры по ограничению подобных действий, например, использование красителей и (или) ароматизаторов в лекарственной форме, ограниченный размер упаковки и контролируемое распространение.

6.2.5.2.6.4. Модуль CVI. ПУР, подраздел «Потенциальный риск возникновения ошибок при назначении или приеме лекарственных препаратов».

Держатели регистрационных удостоверений должны регулярно рассматривать возможность возникновения ошибок при приеме лекарственных препаратов. В частности, до поступления лекарственного препарата на рынок они должны оценить общие источники ошибок при

назначении или приеме лекарственного препарата. В ходе разработки и на этапе проектирования выхода лекарственного препарата на рынок заявитель должен принять во внимание возможные причины возникновения ошибок при приеме лекарственных препаратов. Должны учитываться: наименование, характеристики формы выпуска (например, размер, форма и цвет лекарственной формы и упаковки), ОХЛП (например, в отношении разведения, парентерального пути введения, расчета дозы) и маркировка. Необходимо следовать требованиям по обеспечению читаемости этикетки и информации для пациента. Если использование лекарственного препарата имеет потенциальный риск нанесения серьезного вреда из-за неправильного пути введения, следует также рассмотреть вопрос о том, как избежать подобного неправильного пути введения. Это опасение в особенности обоснованно, когда частью рутинной медицинской практики является введение лекарственного препарата одновременно с другими лекарственными препаратами, назначаемыми путем какого-либо опасного введения. В данном случае риск возникновения ошибок при назначении лекарственного препарата должен рассматриваться в качестве проблемы по безопасности.

В случае наличия форм с различной дозировкой лекарственного препарата оценивается достаточность визуальной (или физической) дифференциации между лекарственными препаратами с различными дозировками и между лекарственными препаратами, как правило назначаемыми или принимаемыми одновременно. В случае, если на рынке имеются другие лекарственные препараты с тем же действующим веществом, для которых не была подтверждена биоэквивалентность, должны быть предложены меры предупреждения медицинских ошибок и минимизации риска.

Если лекарственный препарат планируется использовать у слабовидящей группы населения, особое внимание необходимо уделить возможности совершения ошибки при приеме лекарственного препарата, которые при установлении риска должны рассматриваться в качестве проблемы по безопасности.

Оценивается риск и меры по предотвращению случайного проглатывания или других случаев непреднамеренного использования детьми.

Ошибки при приеме лекарственного препарата, выявленные в ходе разработки продукта, включая клинические исследования (испытания), должны быть рассмотрены, а также должна быть представлена информация о самих ошибках, их потенциальных причинах и способах их устранения. В случае необходимости следует указать, каким образом вышеупомянутое было принято во внимание на окончательных стадиях разработки лекарственного препарата.

В случае, если в ходе пострегистрационного периода были выявлены нежелательные реакции, явившиеся результатом медицинских ошибок, данная тема должна быть рассмотрена в обновлении ПУР и предложены пути минимизации ошибок.

В случае изменениях состава и дозировки лекарственного препарата, риск возникновения ошибок при приеме лекарственного препарата должен рассматриваться в качестве проблемы по безопасности, а меры, которые будут предприняты держателем регистрационного удостоверения для предотвращения перепутывания между старым и новым лекарственным препаратом приводятся в рамках плана минимизации рисков. Оценивается целесообразность мероприятий по минимизации рисков в отношении изменений формы представления, размера упаковки,

пути введения или прочих характеристик выпускаемого лекарственного препарата.

Если лекарственный препарат должен применяться вместе с медицинским устройством (встроенным или нет), необходимо рассмотреть все факторы опасности, которые могут представлять риск для пациента (неисправности медицинского устройства).

6.2.5.2.6.5. Модуль CVI. ПУР, подраздел «Особые аспекты применения в педиатрии».

В данном подразделе рассматриваются аспекты использования лекарственных препаратов в педиатрии, не указанные в модуле CIV ПУР.

а) Проблемы, выявленные в плане педиатрических исследований.

В подразделе указываются любые рекомендации по длительному последующему мониторингу безопасности и эффективности при применении у пациентов педиатрической популяции. В случае, если данный аспект более не является предметом опасений по безопасности, должно быть дано соответствующее объяснение и обоснование.

Предложения о проведении определенных долгосрочных педиатрических исследований (испытаний) необходимо рассмотреть на момент подачи заявления на введение педиатрических показаний и, если существуют сомнения в отношении их необходимости, требуется представить соответствующие обоснования.

б) Потенциал для педиатрического использования вне утвержденных показаний к применению.

Следует оценить риск применения лекарственного препарата вне утвержденных показаний к применению у педиатрической популяции либо какой-либо ее части в случае если нозология, являющаяся одобренным показанием применения лекарственного препарата, также встречается и в педиатрической популяции, но применение у последней не

является одобренным. Все возможные фактические направления применения лекарственного препарата следует отразить в разделе «Опыт пострегистрационного применения» (см. 6.2.5.2., модуль CV ПУР) и в подразделе «Результаты пострегистрационного применения у групп пациентов, не изученных в ходе клинических исследований» (см. 6.2.5.3., модуль CV ПУР) ПУР.

6.2.5.2.6.6. Модуль CVI. ПУР, подраздел «Прогнозируемое пострегистрационное использование».

Для предрегистрационных ПУР или подаче заявления на введение значительных изменений в показания по медицинскому применению держатель регистрационного удостоверения должен представить подробную информацию о прогнозируемом направлении применения, предполагаемом применении пациентами лекарственного препарата с течением времени, положении лекарственного препарата в терапевтическом арсенале.

а) Потенциал для использования вне одобренных показаний к применению.

Необходимо сделать оценку потенциала для применения лекарственного препарата вне утвержденных показаний к применению.

6.2.5.2.7. Модуль CVII. ПУР «Идентифицированные и потенциальные риски».

Данный модуль ПУР содержит информацию о важных идентифицированных и потенциальных рисках, связанных с использованием лекарственного препарата, включая информацию о выявленных и потенциальных нежелательных реакциях, выявленном и потенциальном взаимодействии с другими лекарственными препаратами, продуктами питания и другими веществами, а также о фармакологических классовых эффектах.

6.2.5.2.7.1. Модуль CVII. ПУР, подраздел «Новые идентифицированные риски».

Проблемы по безопасности, выявленные со времени последнего представления ПУР, должны быть перечислены в данном разделе и подробно оцениваться в соответствующем разделе ниже. В разделе указывается причинный фактор проблемы по безопасности; информация о том, является ли данный аспект риска важным идентифицированным или важным потенциальным риском; дается обоснование по возможным необходимым мерам минимизации рисков или новым специальным исследованиям (испытаниям) по данному аспекту риска.

6.2.5.2.7.2. Модуль CVII. ПУР, подраздел «Подробная информация о важных идентифицированных и важных потенциальных рисках».

В разделе представляется подробная информация о наиболее важных идентифицированных и важных потенциальных рисках. Данный раздел должен быть кратким и не должен представлять собой выборку данных из таблиц и списков нежелательных реакций, возникших в результате клинических испытаний, или предлагаемое или фактическое содержание раздела «Нежелательные реакции» ОХЛП.

Понятие важного риска зависит от нескольких факторов, включая воздействие на отдельного пациента, серьезность риска и влияние на здоровье населения. Как правило, любой риск, который должен или может быть включен в противопоказания или предупреждения и меры предосторожности ОХЛП, необходимо включить в данный раздел. Взаимодействия, имеющие важное клиническое значение и важные фармакологические классовые эффекты, также следует включить в данный раздел. Кроме того, риски, которые обычно не настолько серьезны, чтобы в отношении их требовались конкретные предупреждения или меры предосторожности, но которые возникают в отношении значительной

части исследуемой группы населения, влияют на качество жизни пациента, и это может привести к серьезным последствиям при отсутствии надлежащего лечения (например, сильная тошнота и рвота, связанная с химиотерапией или иной лекарственной терапией), следует рассмотреть на предмет включения в данный раздел.

Для некоторых лекарственных препаратов должны быть рассмотрены риски, связанные с утилизацией использованного лекарственного препарата (например, для трансдермальных пластырей). Также могут быть случаи возникновения экологической опасности при утилизации лекарственного препарата из-за известного пагубного воздействия на окружающую среду, например, вещества, которые являются особенно опасными для водной флоры и фауны и которые не должны быть утилизированы на свалках.

Представление данных о рисках:

При наличии соответствующей информации подробные данные о рисках должны включать в себя следующее:

– частота;

– воздействие на здоровье населения (степень тяжести и серьезность, обратимость, исход);

– воздействие на отдельного пациента (влияние на качество жизни);

– факторы риска (в том числе факторы, касающиеся пациента, дозы, период риска, аддитивные или синергичные факторы);

– предотвратимость (т.е. предсказуемость, возможность предотвратить развитие или возможность выявления на начальном этапе);

– возможный механизм развития;

– источник данных и уровень доказательности.

Данные по частоте развития должны быть приведены с учетом и указанием источника данных по безопасности. Частота развития не

должна оцениваться на основании данных спонтанных сообщений, поскольку данный метод не позволяет выполнять оценку параметра частоты с требуемым уровнем достоверности. Если в отношении важных идентифицированных рисков необходимо вычислить точную частоту, следует основываться на систематических исследованиях (например, клинические исследования (испытания) или эпидемиологические исследования), в которых известно точное число пациентов, подвергающихся воздействию лекарственного препарата, и количество пациентов, у которых отмечалось проявление соответствующего идентифицированного риска.

Знаменатель должен быть выражен с использованием соответствующих единиц измерения: например, количество пациентов, пациенто-дней или эквивалентных единиц (курсы лечения, рецепты и т.д.). Должно быть указано какой используется показатель частоты (в каких единицах измерения выражен знаменатель). Также следует указать доверительные интервалы. При использовании единицы измерения «количество пациентов в установленный промежуток времени» необходимо основываться на предположении о том, что функция опасности должна быть практически постоянной в течение последующего времени. В противном случае ее следует разбить на соответствующие категории, в рамках которых выполняется предположение о постоянстве. Это может быть особенно важно, если длительность лечения представляет собой фактор риска. В случае необходимости следует определить период наибольшего риска. Частота идентифицированного риска должна быть представлена для популяции в целом и для соответствующих популяционных подгрупп.

Что касается важных идентифицированных рисков, необходимо представить информацию о превышении частоты развития таковых в

группе сравнения. Необходимо также обобщить данные по времени до начала развития нежелательных событий с использованием методов оценки выживаемости. Может быть использована функция совокупных рисков для представления данных по кумулятивной вероятности развития нежелательных реакций.

В отношении потенциальных рисков необходимо предоставить данные о базисной частоте (распространенности) в целевой популяции.

Для большинства ПУР, включающих единичные лекарственные препараты, риски, касающиеся непосредственно показаний к применению или состава, как правило рассматриваются как отдельные проблемы по безопасности, например, случайное внутривенное введение может представлять собой проблему по безопасности для отдельного лекарственного препарата как применительно к форме для перорального, так и подкожного введения.

Для ПУР, распространяющихся на несколько лекарственных препаратов, которые могут иметь значительные различия в отношении идентифицированных и потенциальных рисков, целесообразно классифицировать риски, чтобы показать, какой риск имеет отношение к какому лекарственному препарату. Необходимо предусмотреть следующие заголовки:

а) Риски, связанные с действующим веществом.

В эту категорию могут входить важные идентифицированные или потенциальные риски, общие для всех составов лекарственных препаратов, способов введения и целевых групп населения. Вероятнее всего, в данную категорию попадет большинство рисков, характерных для большинства лекарственных препаратов.

б) Риски, связанные с определенным составом или способом введения.

Примеры могут включать в себя ПУР с двумя лекарственными препаратами, например форма для внутримышечного введения пролонгированного действия и форма для перорального введения. Дополнительные проблемы, касающиеся случайного внутривенного введения, очевидно, не будут касаться лекарственных препаратов для перорального введения.

в) Риски, связанные с целевой популяцией.

Педиатрическая популяция представляет собой наиболее очевидный пример целевой популяции, в отношении которой могут проявляться дополнительные риски, касающиеся физического, психического и полового развития, что не будет применимо к лекарственному препарату, предназначенному исключительно для взрослых пациентов.

г) Риски, связанные с переходом на отпуск лекарственного препарата без рецепта.

6.2.5.2.7.3. Модуль CVII. ПУР, подраздел «Идентифицированные и потенциальные взаимодействия, включающие взаимодействия с другими лекарственными препаратами и продуктами питания».

Идентифицированные и потенциальные фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия необходимо рассмотреть в отношении как схем лечения по одобренным показаниям к применению, так и в отношении наиболее часто используемых в целевой популяции лекарственных препаратов. Для каждого из них следует обобщить имеющиеся данные и доказательную базу, подтверждающую взаимодействие и возможный механизм. Дается оценка потенциальным рискам для здоровья, возникающим по различным показаниям и в различных группах населения. Взаимодействия, являющиеся клинически важными, необходимо включить в раздел ПУР о идентифицированных и потенциальных рисках.

6.2.5.2.7.4. Модуль CVII. ПУР, подраздел «Фармакологические классовые эффекты».

В разделе дается характеристика и оценка важных рисков, свойственных для фармакологического класса. Оценивается соотнесение частоты развития нежелательных реакций при применении лекарственного препарата с частотой, характерной для других лекарственных препаратов данной фармакологической группы.

Если риск, возникновение которого является общим для других лекарственных препаратов фармакологического класса, не считается проблемой по безопасности в отношении лекарственного препарата, и, следовательно, не включается в перечень идентифицированных и потенциальных рисков, в подразделе необходимо представить доказательства, подтверждающие это.

6.2.5.2.8. Модуль CVIII. ПУР «Обобщенная информация по проблемам безопасности».

В разделе указывается обобщенная информация по определяемым проблемам по безопасности.

Проблемами по безопасности могут являться:

а) важный идентифицированный риск;

б) важный потенциальный риск; или

в) важная отсутствующая информация.

В случае, если ПУР включает несколько лекарственных препаратов, целесообразным в данном разделе является разделение обобщающей информации по проблемам по безопасности на подгруппы (аналогично представлению данных в модуле CVII ПУР), при этом может использоваться следующий подход по разделению:

– проблемы по безопасности, связанные с действующим веществом;

– проблемы по безопасности, связанные с определенным составом или способом введения;

– проблемы по безопасности, связанные с целевой популяцией;

– проблемы по безопасности, связанные с переходом на отпуск лекарственного препарата без рецепта.

6.2.5.3. Часть III. ПУР «План по фармаконадзору».

Целью плана фармаконадзора является определение того, каким образом держатель регистрационного удостоверения планирует далее выявлять и (или) характеризовать риски, указанные в требованиях безопасности. План по фармаконадзору представляет собой структурированный план с целью:

а) выявления новых проблем по безопасности;

б) дальнейшей характеристики известных проблем по безопасности, включая определение факторов риска;

в) исследования действительного наличия потенциальных проблем по безопасности;

г) определения методов получения важной отсутствующей информации.

План фармаконадзора должен быть основан на проблемах по безопасности, обобщенных в модуле CVII ПУР «Спецификации по безопасности».

Деятельность по фармаконадзору подразделяется на рутинные мероприятия по фармаконадзору и дополнительные мероприятия по фармаконадзору. В отношении каждой проблемы по безопасности держатель регистрационного удостоверения должен перечислить запланированные со своей стороны мероприятия по фармаконадзору. Планы фармаконадзора должны быть соразмерны рискам лекарственного препарата. Если рутинные мероприятия по фармаконадзору обоснованно

оцениваются как достаточные для обеспечения надлежащего пострегистрационного мониторинга безопасности и не требуют дополнительных действий (например, исследований безопасности), необходимо основываться на «рутинном фармаконадзоре», направленном на дальнейшую работу с проблемами по безопасности.

6.2.5.3.1. Часть III. ПУР, раздел «Рутинные мероприятия по фармаконадзору»

Рутинные мероприятия по фармаконадзору представляют собой комплекс мероприятий, регулярно проводимых держателем регистрационного удостоверения с целью обеспечения выполнения требований законодательства по фармаконадзору государств-членов. Мастер-файл системы фармаконадзора содержит подробную информацию о системах и процессах, реализуемых держателем регистрационных удостоверений для достижения указанной цели, данная информация не дублируется в ПУР.

Уполномоченным органом государства-члена может быть сделана рекомендация держателю регистрационного удостоверения в отношении изменения действующих процедур сбора, верификации, оценки и представления информации о нежелательных реакциях, полученных в рамках спонтанного репортирования. В этом случае в данном разделе держатель регистрационного удостоверения приводит пояснение по изменениям в рутинной деятельности по фармаконадзору, внесенных согласно рекомендациям уполномоченного органа государства-члена.

а) Специальные опросники по последующему наблюдению за нежелательными реакциями.

Если от держателя регистрационного удостоверения требуется составить или же он планирует использовать специальные опросники для получения структурированной информации о выявленных нежелательных

реакциях, представляющих особый интерес, в приложении 6 ПУР должны быть представлены копии данных опросников. Использование специальных опросников в качестве последующего наблюдения за репортируемыми подозреваемыми нежелательными реакциями причисляется к мерам рутинного фармаконадзора.

6.2.5.3.2. Часть III. ПУР, раздел «Дополнительные мероприятия по фармаконадзору».

Держатели регистрационных удостоверений должны оценить ситуации, в которых требуется принятие дополнительных мер по фармаконадзору по причине невозможности достижения цели по надлежащей оценке и изучению риска при помощи рутинных методов фармаконадзора.

Цель(и) дополнительных мероприятия по фармаконадзору, как правило, различаются в зависимости от проблем по безопасности, на которые они направлены. Исследования в рамках плана фармаконадзора должны быть связаны с проблемами по безопасности, обозначенными в спецификации по безопасности, вне зависимости от того, нацелены ли исследования на выявление и характеристику рисков или на оценку эффективности мероприятий по минимизации рисков. Держатель регистрационного удостоверения должен включить сюда все исследования (испытания), направленные на изучение и оценку проблем по безопасности, а также исследования (испытания), которые могут предоставить полезную информацию о безопасности, хотя при этом оцениваемые в рамках ПУР проблемы по безопасности могут не входить в число приоритетов исследования. Это включает в себя пострегистрационные исследования безопасности, исследования в области фармакоэпидемиологии, фармакокинетические исследования, клинические исследования (испытания) или дополнительные

доклинические исследования. При проведении данных исследований (испытаний) следует руководствоваться соответствующими руководствами, правом Союза и законодательством государств-членов.

Протоколы исследований (испытаний) в рамках плана по фармаконадзору должны быть представлены в приложении к ПУР.

Резюме отчетов по результатам исследований (испытаний), выполненных в рамках дополнительных мероприятий по фармаконадзору, должны быть включены в приложение к ПУР. Влияние новых данных на соотношение польза-риск лекарственного препарата должно быть тщательно оценено и спецификация по безопасности, план по фармаконадзору и план по минимизации рисков должны быть доработаны соответствующим образом с учетом полученных данных по безопасности.

6.2.5.3.2.1. Особые ситуации по пострегистрационным исследованиям по безопасности.

Исследования, изучающие эффективность мер по минимизации рисков, следует включить в план фармаконадзора вместе с особыми факторами опасности, а также подробно описать в плане минимизации рисков. Они должны включать следующие основные аспекты (но не ограничиваться ими):

а) Исследования использования лекарственных препаратов.

Исследования использования лекарственных препаратов могут проводиться по требованию уполномоченных органов государств-членов для мониторинга использования лекарственных препаратов на соответствующей территории, часто в связи с оценкой механизмов компенсации государством населению средств, затрачиваемых на приобретение лекарственных препаратов. Данный тип исследований непосредственно не предназначен для изучения аспектов безопасности лекарственных препаратов, но может дать полезную информацию о том,

являются ли мероприятия по минимизации рисков эффективными, а также о демографии целевых групп населения.

б) Совместные исследования.

Если проблема по безопасности распространяется более чем на один лекарственный препарат (либо на одно действующее вещество приходится несколько держателей регистрационного удостоверения), уполномоченный орган государства-члена должен предложить держателям регистрационного удостоверения провести совместное ПРИБ. Проведение совместных исследований также может быть необходимым в случаях, когда количество пациентов ограничено (редкие заболевания) или неблагоприятные реакции наблюдаются редко. Уполномоченный орган государства-члена должен способствовать соглашению заинтересованных держателей регистрационных удостоверений разработать единый протокол для ПРИБ и совместно проводить исследование. Если в течение разумного периода времени, определенного уполномоченным органом государства-члена, заинтересованные держатели регистрационных удостоверений так и не смогли придти к соглашению о создании единого протокола, уполномоченный орган государства-члена вправе назначить проведение ПРИБ и определить либо общий основной протокол или ключевые элементы протокола, которые держатели регистрационного удостоверения должны будут соблюдать в требуемые сроки.

в) Регистр.

Регистр представляет собой вид проспективных неинтервенционных когортных исследований. Рекомендуется предусмотреть в регистре включение группы сравнения, в связи с этим регистр заболеваний будет являться, как правило, более предпочтительным, чем регистр, ограниченный определенным лекарственным препаратом. Протокол регистра должен предусматривать внесение в реестр данных по

пациентам, которым выписаны соответствующие лекарственные препараты или которые имеют одно и то же заболевание.

6.2.5.3.3. Часть III. ПУР, раздел «Планы действий по дополнительным требованиями по фармаконадзору в отношении проблем по безопасности».

При наличии дополнительных мероприятий по фармаконадзору, план действий в отношении каждой проблемы по безопасности должен быть представлен в соответствии со следующей структурой:

а) проблема по безопасности;

б) цель предлагаемого(ых) действия(ий);

в) предлагаемое(ые) действие(ия);

г) основные этапы оценки и отчетности.

Одной из составляющих мер, предлагаемых в отношении каждой проблемы по безопасности, всегда будет являться «рутинный фармаконадзор». Помимо перечисления дополнительных мероприятий в пункте «Предлагаемое(ые) действие(ия)», в приложении 5 ПУР необходимо представить протоколы (проект или другой документ) для проведения любых исследований.

6.2.5.3.4. Часть III. ПУР, раздел «Сводная таблица по дополнительным мероприятиям по фармаконадзору»

В данном разделе должна быть представлена сводная таблица всех дополнительных мероприятий по фармаконадзору, включая планируемые даты этапов их выполнения.

6.2.5.4. Часть IV. ПУР «Планирование пострегистрационных исследований эффективности»

Требования к пострегистрационным исследованиям по безопасности относятся исключительно к одобренным показаниям, но не к исследованиям, занимающимся изучением дополнительных, не

одобренных показаний. Исследования по безопасности, являющиеся особыми обязательствами и (или) условием для получения удостоверения о государственной регистрации, необходимо также включить в данную часть ПУР.

6.2.5.4.1. Часть IV. ПУР, раздел «Представление данных об эффективности».

В качестве объяснения для предложенных исследований эффективности и для обеспечения наличия обосновывающих данных по включению в ПУР, в разделе представляется обобщающая информация по доказанной эффективности лекарственного препарата, а также указание на каких клинических исследованиях (испытаниях) и конечных точках основана данная оценка. Должна быть сделана оценка твердости конечных точек, на которых основана оценка эффективности.

В разделе приводится краткая оценка необходимости проведения дальнейших пострегистрационных исследований эффективности по следующим аспектам:

а) применимость данных об эффективности для всех пациентов в целевой популяции;

б) факторы, которые могут повлиять на эффективность лекарственного препарата в повседневной медицинской практике;

в) вариабельность терапевтического эффекта в субпопуляциях.

В данном разделе должна быть представлена сводная таблица запланированных исследований (испытаний) с указанием сроков и основных этапов выполнения. Проекты протоколов для данных клинических исследований (испытаний), включаются в приложение 7 ПУР.

6.2.5.5. Часть V. ПУР «Меры по минимизации рисков».

В соответствии со спецификацией безопасности держатель регистрационного удостоверения должен оценить какие мероприятия по минимизации рисков необходимы в отношении каждой проблемы по безопасности. План минимизации рисков должен включать подробную информацию о мероприятиях по минимизации рисков, которые будут предприняты с целью уменьшения рисков, связанных с каждой из установленных проблем по безопасности. Предлагаемые меры минимизации рисков по каждой из проблем по безопасности могут включать более одного мероприятия по минимизации рисков.

Мероприятия по минимизации рисков могут состоять из рутинных мероприятий по минимизации рисков и дополнительных мероприятий по минимизации рисков. Все мероприятия по минимизации рисков должны иметь четко обозначенную цель.

6.2.5.5.1. Часть V. ПУР, раздел «Рутинные меры минимизация рисков».

Рутинные меры минимизации рисков включают в себя мероприятия (действия), которые проводятся в отношении каждого лекарственного препарата. Рутинные меры распространяются на:

- ОХЛП;
- маркировку;
- ЛВ (информацию для пациента);
- размер(ы) упаковки;
- регуляторный статус лекарственного препарата.

ОХЛП и ЛВ являются важными инструментами минимизации риска, поскольку представляют собой контролируемый и стандартизуемый формат информирования медицинских и фармацевтических работников, а также пациентов о лекарственном препарате.

а) Размер упаковки.

Ограничение количества единиц выписанного лекарственного препарата является еще одним из рутинных мероприятий по минимизации рисков. При ограничении количества единиц выписанного лекарственного препарата пациент вынужден обращаться к лечащему врачу через определенные меньшие промежутки времени, что оптимизирует процесс контроля его состояния и сократит время его нахождения без соответствующего наблюдения. Выпуск упаковок на небольшое количество дозированных единиц (в особых случаях – на одну дозированную единицу) также может быть полезным в случае, если одним из основных рисков считается передозировка.

б) Регуляторный статус.

Контроль условий, при которых лекарственный препарат делается доступным, может помочь снизить риски, связанные с его использованием или неправильным применением. Это может быть достигнуто путем регулирования условий, при которых лекарственный препарат может быть назначен, или условий, при которых пациент может получить лекарственный препарат.

При выдаче регистрационного удостоверения необходимо включить подробную информацию о любых условиях, ограничениях поставок или использование лекарственного препарата, включая условия, при которых лекарственный препарат может стать доступным для пациентов. Обычно это именуется «регуляторным статусом» лекарственного препарата. Данный статус включает в себя информацию о том, подлежит ли лекарственный препарат продаже по рецепту или без рецепта врача. Он также может ограничивать места распространения (например, ограничение применением в стационарном учреждении). В отношении лекарственных препаратов, приобрести которые можно только по рецепту,

необходимо ввести дополнительные условия, а именно классифицировать их на лекарственные препараты, которые можно приобрести только по специальному рецепту.

Большинство проблем по безопасности могут быть соответствующим образом рассмотрены при осуществлении рутинных мероприятий по минимизации рисков. Тем не менее, в отношении некоторых рисков рутинные мероприятия по минимизации рисков могут быть недостаточными, поэтому могут потребоваться дополнительные мероприятия по минимизации рисков.

6.2.5.5.2. Часть V. ПУР, раздел «Дополнительные мероприятия по минимизации рисков».

Дополнительными мероприятиями по минимизации рисков являются мероприятия по минимизации рисков, которые не относятся к рутинным мероприятиям по минимизации рисков. Дополнительные мероприятия по минимизации рисков должны быть предложены, когда рутинные мероприятия являются недостаточными для обеспечения безопасного и эффективного использования лекарственного препарата. Ряд дополнительных методов по минимизации рисков основано на способах информирования, которые выходят за рамки ОХЛП и ЛВ.

По дополнительным мероприятиям по минимизации рисков, представляется детальное описание и обоснование необходимости их выполнения. В данный раздел необходимо включить только те мероприятия, которые связаны с безопасным и эффективным использованием, они также должны быть научно обоснованными, разработанными и выполняться специалистами с соответствующей квалификацией.

Дополнительные мероприятия по минимизации рисков после их согласования с уполномоченным органом государств-членов становятся

условиями для получения регистрационного удостоверения. В соответствующих случаях полная информация о дополнительных мероприятиях по минимизации рисков (в том числе черновой вариант учебных материалов) должна быть представлена в приложении 9 ПУР.

а) Обучающие материалы.

Обучающие материалы не должны носить рекламный характер. Уполномоченные органы государств-членов выполняют согласование и утверждение обучающих материалов, которые разрабатываются в рамках плана минимизации рисков.

Для лекарственных препаратов, содержащих одно и то же действующее вещество, рекомендуется разработка максимально близких по форме и содержанию обучающих материалов и материалов для пациентов.

6.2.5.5.3. Формат плана(ов) минимизации рисков.

В данном разделе должна быть рассмотрена каждая проблема по безопасности, определенная в спецификации по безопасности.

По каждой проблеме по безопасности должна быть представлена следующая информация:

а) описание проблемы по безопасности;

б) цель предложенного(ых) действия(ий);

в) рутинные меры минимизации рисков;

г) дополнительные мероприятия по минимизации рисков (если имеются), задачи по каждому дополнительному мероприятию и обоснование необходимости;

д) способ оценки эффективности мероприятий по минимизации рисков с точки зрения достижения поставленных целей;

е) цель минимизации рисков, т.е. каковы критерии оценки успешности принятых мер;

ж) основные этапы оценки и отчетности.

Что касается рутинных мер минимизации рисков, текст, предлагаемый в ОХЛП и ЛВ, должен быть представлен вместе с детальным описанием других рутинных мероприятий по минимизации рисков, предложенных в связи с проблемами по безопасности.

6.2.5.5.4. Обновления плана минимизации рисков.

При обновлении ПУР должен включать оценку выполняемых рутинных и (или) дополнительных мероприятий по минимизации рисков. Результаты официальной оценки мероприятий по минимизации рисков также должны быть включены в данный раздел. В рамках данной критической оценки держатель регистрационного удостоверения должен выявлять и оценивать факторы, которые либо способствуют достижению поставленных целей по минимизации риска, либо приводят к низкому уровню эффективности мероприятий по минимизации рисков. Должен быть сделан комментарий в отношении возможной необходимости введения дополнительных и (или) изменения выполняемых мероприятий минимизации риска по каждой проблеме по безопасности.

6.2.5.5.5. Часть V. ПУР, раздел «Оценка эффективности мероприятий по минимизации рисков».

Мероприятия по минимизации рисков представляют собой действия, направленные на предотвращение развития нежелательных реакций, снижение частоты развития или степени тяжести нежелательных реакций, а также минимизацию неблагоприятных последствий воздействия на пациента при развитии нежелательной реакции на лекарственный препарат. Оценку эффективности деятельности по минимизации рисков при реализации этих целей следует выполнять на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата, чтобы убедиться в том, что неблагоприятные последствия, связанные с нежелательными реакциями,

минимизированы и, следовательно, соотношение польза-риск лекарственного препарата оптимизировано.

В случае выявления неэффективности конкретной стратегии по минимизации рисков, необходимо разработать и внедрить альтернативные мероприятия. В определенных случаях в результате оценке может быть сделан вывод, что мероприятия по минимизации рисков не могут контролировать риски в требуемой степени для обеспечения применения лекарственного препарата при превышении пользы над риском, что означает необходимость отзыва лекарственного препарата с рынка или ограничения его применения только той подгруппой пациентов, в отношении которых польза перевешивает риски.

6.2.5.6. Часть VI. ПУР «Резюме плана минимизации рисков».

Резюме ПУР для каждого лекарственного препарата должны быть доступны общественности. Резюме должно включать ключевые элементы ПУР с особым выделением мероприятий по минимизации рисков. Что касается спецификации по безопасности рассматриваемого лекарственного препарата, она должна содержать важную информацию об идентифицированных и потенциальных рисках, а также об отсутствующей информации.

Данный раздел ПУР должен содержать следующую обобщенную информацию, основанную на модулях CI, CVIII ПУР и частях IV и V ПУР:

а) обзор эпидемиологии заболеваний;

б) обобщенные данные по оценке эффективности и пользы;

в) обобщенная информация по проблемам по безопасности;

г) обобщенная информация по проблемам по безопасности;

д) таблицы:

– обобщенная информация по мероприятиям по минимизации рисков в отношении каждой из проблем по безопасности;

– план пострегистрационного развития (в отношении безопасности и эффективности), включающий детальное описание и объяснение по всем мероприятиям, являющимся условиями получения регистрационного удостоверения.

6.2.5.6.1. Часть VI. ПУР, раздел «Обзор эпидемиологии заболевания и резюме ожидаемой пользы».

Держатель регистрационного удостоверения должен обобщить данные по эпидемиологии заболевания или состояния, являющегося показанием к назначению лекарственного препарата, как это детально описано в модуле CI ПУР. При этом информация доносится до целевой популяции методом изложения фактов и на соответствующем неспециализированном языке. Если лекарственный препарат применяется в качестве диагностического средства, используется при анестезии или имеет иные сходные показания, не связанные с конкретным заболеванием или состоянием, данный раздел обзора может быть опущен.

6.2.5.6.2. Часть VI. ПУР, раздел «Обобщенная информация по проблемам по безопасности (изложенная на доступном для потребителя языке языке)».

В данном разделе следует кратко описать проблемы по безопасности на языке, понятном для широкой общественности. Раздел также включает описание частоты и степени тяжести состояний, обусловленных проблемами по безопасности. Что касается важных потенциальных рисков, необходимо разъяснить причины возникновения данных рисков, а также возможных неопределенностей в их оценке (например, риск характерен для соединений данного класса, но не был выявлен в клинических исследованиях при назначении данного лекарственного

препарата). В отношении важной отсутствующей информации указывается, какое влияние это может оказать на целевую популяцию и как отражается на рекомендациях (например, наличие противопоказаний, предостережений).

6.2.5.6.3. Часть VI. ПУР, раздел «Сводная таблица мероприятий по минимизации рисков по проблемам по безопасности».

В данном разделе необходимо перечислить проблемы по безопасности и представить резюме мероприятий по минимизации рисков, предложенных для каждой проблемы по безопасности. При наличии более одного плана минимизации рисков (часть V ПУР), для каждого из них необходимо представить отдельную таблицу.

6.2.5.6.4. Часть VI. ПУР, раздел «Планируемая пострегистрационная деятельность по оценке эффективности и развитию фармаконадзора».

Таблица в данном разделе должна представить список планируемых мероприятий в отношении исследования эффективности и дальнейшего изучения проблем по безопасности. Целью является представление обзора запланированного пострегистрационного развития лекарственного препарата в отношении оценки эффективности и фармаконадзора, а также рассмотрение основных этапов, связанных с каждым исследованием или мероприятием. Данная таблица должна объединять таблицы из разделов 6.2.5.3.4. и 6.2.5.4.1. настоящих Правил. В каждой строке таблицы указывается причина проведения исследования, название и краткое описание исследования, сроки и основные этапы выполнения.

6.2.5.6.5. Часть VI. ПУР, раздел «Резюме изменений, внесенных в план управления рисками».

В разделе представляется информация в табличной форме с перечнем всех существенных изменений, внесенных в ПУР, в хронологическом порядке. Информация должна включать, например, дату

включения в план новых проблем по безопасности или исключения обозначенных ранее, даты добавления или окончания новых исследований безопасности, краткое резюме изменений, внесенных в план мероприятий по минимизации рисков, а также даты согласования данных изменений.

6.2.5.7. Часть VII. ПУР «Приложения к плану управления рисками»

ПУР должен содержать следующие приложения:

Приложение 1 ПУР: Текущая (или предлагаемая, если лекарственный препарат не зарегистрирован) версия ОХЛП и ЛВ.

Приложение 2 ПУР: Краткий обзор выполняемых и завершенных программ клинических исследований (испытаний).

Приложение 3 ПУР: Краткий обзор выполняемых и завершенных программ фармакоэпидемиологических исследований.

Приложение 4 ПУР: Протоколы предлагаемых и проводимых исследований по модулю III ПУР.

Приложение 5 ПУР: Специальные формы последующего наблюдения за нежелательными реакциями.

Приложение 6 ПУР: Протоколы предлагаемых и проводимых исследований по модулю IV ПУР.

Приложение 7 ПУР: Новые доступные отчеты об исследованиях (испытаниях).

Приложение 8 ПУР: Подробная информация о предложенных дополнительных мероприятиях по минимизации рисков (если применимо).

Приложение 9 ПУР: Другие вспомогательные данные (включая ссылочный материал).

6.2.6. Взаимосвязь между планом управления рисками и периодическим обновляемым отчетом о безопасности.

Основными пострегистрационными документами фармаконадзора являются ПУР и периодический обновляемый отчет о безопасности (ПООБ). Главной целью ПООБ является интегрированная пострегистрационная оценка риска и пользы, в то время как целью ПУР является пре- и пострегистрационное управление балансом риска и пользы и планирование, таким образом данные документы являются взаимодополняющими. ПООБ рассматривает общий профиль безопасности как часть интегрированной оценки риска и пользы лекарственного препарата в установленные временные периоды, поэтому в нем будет рассматриваться общий профиль риска и пользы лекарственного препарата (в гораздо более широком диапазоне возможных нежелательных реакций). Предполагается, что лишь небольшая часть рисков будет классифицироваться как важные идентифицированные или важные потенциальные риски и будут рассматриваться в качестве проблем по безопасности в рамках ПУР.

В случае если ПООБ и ПУР представляются одновременно, ПУР должен отражать заключение по профилю безопасности и эффективности, сделанное в ПООБ. Например, если в ПООБ сделан вывод о выявлении нового сигнала и его отнесению к числу важных идентифицированных или важных потенциальных рисков, данный риск должен быть включен в число проблем по безопасности в обновленную версию ПУР, представляемую одновременно с ПООБ. План по фармаконадзору и план минимизации рисков должны в этом случае быть соответствующим образом обновлены с отражением предложений держателя регистрационного удостоверения по дальнейшему изучению данной проблемы по безопасности и мерам минимизации сопряженного риска.

6.2.7. Принципы оценки планов управления рисками.

Основные вопросы, которые должны быть рассмотрены при подготовке или пересмотре плана управления рисками для лекарственного препарата:

6.2.7.1. Спецификация по безопасности.

а) Были ли включены в спецификацию безопасности все соответствующие части.

б) Были ли пересмотрены все соответствующие данные при составлении спецификации по безопасности, т.е. имеются ли важные (нерешенные) вопросы из других разделов досье, которые не были рассмотрены в спецификации по безопасности.

в) Если часть целевой популяции не была изучена, были ли включены соответствующие проблемы по безопасности в связи с потенциальными рисками и отсутствующей информацией.

г) Какие существуют ограничения базы данных по безопасности, и какую степень уверенности она обеспечивает в отношении правильности оценки профиля безопасности лекарственного препарата.

д) Включает ли спецификация по безопасности оценку специфических рисков, например, таких как применение не по одобренным показаниям, риск неправильного применения и развития зависимости, риск медицинской ошибки, передачи инфекционных агентов.

е) Представляет ли спецификация по безопасности реальное отражение проблем по безопасности (т.е. важные выявленные риски, важные потенциальные риски и важная отсутствующая информация), касающихся лекарственных препаратов.

ж) Содержит ли спецификация по безопасности генерического лекарственного препарата все проблемы по безопасности, установленные для референтного лекарственного препарата.

з) Соответствует ли указанное место лекарственного препарата в терапевтическом арсенале предполагаемому назначению и современной медицинской практике.

6.2.7.2. План фармаконадзора.

а) Все ли проблемы по безопасности, устанавливаемые спецификацией по безопасности, включены в план фармаконадзора.

б) Достаточно ли рутинных мероприятий по фармаконадзору (как это представлено в описании системы фармаконадзора) или есть необходимость в проведении дополнительных мероприятий по фармаконадзору.

в) Дано ли четкое определение и описание деятельности по фармаконадзору в плане по фармаконадзору, является ли данная информация достаточной для идентификации или характеристики рисков или представления отсутствующей информации.

г) Включает ли ПУР соответствующие и адекватные предложения для мониторинга медицинских ошибок при применении лекарственного препарата.

д) Являются ли предложенные дополнительные исследования (испытания) необходимыми и (или) полезными.

е) Согласно представленным проектам протоколов исследований являются ли предлагаемые исследования в плане фармаконадзора адекватными для изучения научных вопросов и выполнимыми.

ж) Определены ли соответствующие основные сроки и этапы в отношении предлагаемых мер, представления результатов и обновления плана фармаконадзора.

6.2.7.3. Планы пострегистрационных исследований безопасности.

а) Соответствует ли описание эффективности лекарственного препарата и информации об исследованиях и конечных точках, на которых она основывалась, содержанию досье.

б) Носят ли какие-либо из предложенных исследований рекламный характер (т.е. исследование, которое не ставит перед собой достоверный научный вопрос в качестве первоочередной цели и которое предназначено для повышения спроса на лекарственный препарат).

в) Насколько надежны данные по эффективности и существует ли необходимость запроса на проведение дальнейших исследований эффективности в качестве условия получения регистрационного удостоверения.

6.2.7.4. Мероприятия по минимизации рисков.

а) Соответствующим ли образом информация о лекарственном препарате отражает все важные выявленные риски и важную отсутствующую информацию.

б) Необходимо ли включить в информацию о лекарственном препарате потенциальные риски, достаточно актуальные в отношении безопасного и эффективного применения лекарственного препарата.

в) Соответствует ли предлагаемая формулировка о рисках и их выявлении информации и рекомендациям в ОХЛП.

г) Рассмотрел ли держатель регистрационного удостоверения пути снижения риска медицинских ошибок при применении лекарственного препарата.

д) Была ли эта информация включена в соответствующую информацию о лекарственном препарате, меры (включая разработку конструкции устройства в случае необходимости) и дизайн упаковки.

е) Были ли предложенные мероприятия по минимизации рисков адекватными рискам и достаточными.

ж) Были ли предложены дополнительные мероприятия по минимизации рисков и могут ли они быть оценены как соразмерные рискам и адекватно обоснованные.

з) Включено ли подробное описание предложенных методик для измерения и оценки эффективности мероприятий по минимизации рисков и являются ли они целесообразными.

и) Были ли критерии оценки эффективности дополнительных мероприятий по минимизации рисков определены изначально.

6.2.7.5. При оценке необходимости подготовки обновления.

а) Были ли новые данные включены в спецификацию по безопасности.

б) Были ли в план фармаконадзора внесены соответствующие изменения (если это необходимо с учетом новых данных).

в) Насколько эффективными были введенные мероприятия по минимизации рисков.

г) Были ли в случае необходимости предложены изменения в мероприятия по минимизации рисков.

д) Свидетельствуют ли новые данные о том, что требуется официальная оценка соотношения польза-риск (если это еще не было сделано в ПООБ).

6.2.8. Системы качества и управление документацией

Несмотря на то, что в процесс написания ПУР могут быть вовлечено множество экспертов, окончательную ответственность за его качество, точность и научную целостность несут уполномоченные лица по фармаконадзору в государствах-членах. Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обновление ПУР, когда становится доступной новая информация, и должен применять принципы обеспечения качества, изложенные в Разделе 2 «Требования к системе

качества» данного руководства. Держатель регистрационных удостоверений должен обеспечить контроль и документирование процедуры представления ПУР в уполномоченные органы государств-членов с указанием дат представления и всех значительных изменений, внесенных в каждую версию ПУР. Данные записи, ПУР и любые документы, имеющие отношение к информации в рамках ПУР, могут подвергнуться проверке квалифицированными инспекторами по фармаконадзору.

6.3. Требования к представлению.

6.3.1. Ситуации, в которых должен быть представлен план управления рисками.

Представление ПУР или, в соответствующих случаях, его обновления, может быть необходимо в любое время в течение жизненного цикла лекарственного препарата.

6.3.1.1. При первичной подаче заявления на государственную регистрацию лекарственного препарата ПУР представляется в следующих случаях:

а) при подаче на государственную регистрацию лекарственного препарата, содержащего ранее не зарегистрированное государством-членом действующее вещество;

б) при подаче на государственную регистрацию лекарственного препарата, содержащего ранее на зарегистрированную государством-членом комбинацию действующих веществ.

в) при заявлении на государственную регистрацию лекарственного препарата биологического происхождения;

Уполномоченный орган государства-члена может потребовать представление ПУР при заявлении на государственную регистрацию лекарственного препарата в иных случаях, когда обеспечение применения

лекарственного препарата при превышении пользы над риском требует введения дополнительных мероприятий по фармаконадзору или мероприятий по минимизации рисков.

6.3.1.2. Уполномоченный орган государства-члена может потребовать представление ПУР в следующих случаях:

а) при внесении значительных изменений в существующее удостоверение о государственной регистрации, область применения, аспекты производственного процесса:

– новая лекарственная форма;

– новый способ введения;

– новый способ производства биотехнологических лекарственных препаратов;

– введение педиатрических показаний;

– другие значительные изменения в показаниях;

б) по требованию уполномоченного органа государства-члена, если существует проблема по безопасности, оказывающая влияние на соотношение пользы и риска;

в) при продлении удостоверения о государственной регистрации, если в отношении лекарственного препарата имеется существующий план управления рисками.

6.3.1.1. Требования в особых ситуациях.

Как правило, необходимо представлять все части ПУР. Тем не менее, в некоторых случаях, описанных ниже, в соответствии с концепцией пропорциональности, некоторые части или модули могут быть опущены, если только уполномоченный орган государства-члена не представляет иных требований. Тем не менее, любые проблемы по безопасности, выявленные в отношении референтного лекарственного препарата в разделе, исключенном из общего представления ПУР, необходимо

включить в модуль CVIII ПУР, за исключением случаев, когда они больше не являются актуальными.

а) Первичная подача на регистрацию генерических лекарственных препаратов.

В случае первичной подачи на регистрацию генерических лекарственных препаратов, для которых по оригинальным лекарственным препаратам введен план управления рисками, разделы CII-CV спецификации по безопасности могут быть опущены. Раздел CVI ПУР должен быть основан на представлении информации о проблемах по безопасности, установленных для оригинального лекарственного препарата, если только генерический лекарственный препарат не отличается по своим свойствам настолько существенно, что это может повлиять на профиль безопасности, либо если иное не требует уполномоченный орган государства-члена. При условии, если в отношении оригинального лекарственного препарата не введено никаких дополнительных мероприятий по фармаконадзору или проведению исследований эффективности, в качестве условия для получения регистрационного удостоверения, части III и IV ПУР и раздел о планируемом пострегистрационном развитии в части VI ПУР могут не представляться.

При представлении обновления ПУР, необходимо включить модуль CV ПУР.

б) Подача на включение нового показания по медицинскому применению лекарственного препарата, зарегистрированного на территории государства-члена на протяжении 10 лет.

При подаче заявления на включение нового показания на уже зарегистрированное на протяжении 10 лет на территории государств-членов лекарственный препарат, данные клинических исследования

(испытаний), связанные с уже одобренными показаниями, могут быть исключены из модуля CIII ПУР, а модуль CIV ПУР должен включать информацию только в отношении целевых групп популяции по новому показанию, если только уполномоченный орган государства-члена не представляет иных требований. Тем не менее, могут быть включены данные об опыте использования уже зарегистрированных лекарственных препаратов у особых групп населения, являющихся предметом рассмотрения модуля CIV ПУР.

При подаче заявлений на первичную государственную регистрацию требования по представлению данных по разделам ПУР приведены с таблице 1.

в) Первоначальный план управления рисками для лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории государства-члена на протяжении 10 лет

Если уполномоченный орган государства-члена не определяет иные требования, то держатели регистрационных удостоверений, которые должны представить первоначальный ПУР для реализуемых на рынке государства-члена лекарственных препаратов, могут опустить модули CII и CIV при соблюдении следующих условий:

– лекарственный препарат был размещен на рынке за 10 лет или ранее до установления требования к ПУР; и

– требование к ПУР не связано с подачей заявки на внесение значительного изменения в существующее регистрационное удостоверение, область применения, аспекты производственного процесса.

Если условие 2 не применимо, данные клинических исследований (испытаний), связанные с этими изменениями, должны быть представлены в модуле CIII ПУР, а модуль CIV ПУР может быть исключен. Обсуждение существующих пострегистрационных данных и их применимости к

целевым группам пациентов должно быть подробно расписано в разделе CV ПУР.

6.3.2. Обновления плана управления рисками.

Если ПУР был ранее представлен держателем регистрационного удостоверения при процедуре регистрации для действующего вещества, любые последующие представления должны иметь вид обновления за исключением случаев, когда оговаривались иные требования. Каждое

Таблица 1.Требования к представлению информации по разделам ПУР при подаче заявления на регистрацию

Вид лекарственного препарата	Часть I	Часть II									Часть				
		CI	CII	CIII	CIV	CV	CVI	CVIa	CVII	CVIII	III	IV	V	VI	VII
Новое действующее вещество	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Биоаналогичный (биоподобный) лекарственный препарат	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Генерический лекарственный препарат	+						+	+	+	+	*	*	+	*	+
Фиксированные комбинации	+	+	‡	‡	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Гибридный лекарственный препарат	+	+	*	*		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Примечание: ‡ Может опускаться в отдельных случаях (при представлении документального обоснования).

* Модифицированные требования к составлению.

представление ПУР должно иметь четкий номер версии и должно быть датировано. Это относится к представлению ПУР полностью или только его части или модуля. Версии с изменениями, имеющие идентифицирующую информацию, должны быть представлены вместе с сопроводительным письмом, включающим подробное описание изменений с момента последней представленной версии.

Сроки представления обновлений ПУР устанавливаются при его введении и также являются условием сохранения регуляторного статуса. Данные установленные сроки являются максимально допустимыми и не снимают ответственность с держателя регистрационного удостоверения по контролю профиля безопасности лекарственного препарата и требование по представлению обновленного ПУР в случае выявления значительных изменений в оценке соотношения пользы и риска соответствующих лекарственных препаратов, включенных в ПУР, вне установленного графика подачи обновлений.

Если с момента последнего представления в ПУР не было внесено никаких изменений (т.е. плановое обновление происходит вскоре после окончания процедуры), держатель регистрационного удостоверения может представить письмо, в котором объясняется отсутствие изменений, и по согласованию с уполномоченным органом государства-члена не представлять обновление ПУР.

Если не оговорено иное, в случаях, когда ПООБ и ПУР являются необходимыми для лекарственного препарата, плановые обновления ПУР должны быть представлены в то же время, что и ПООБ.

После обновления ПУР план по минимизации рисков при необходимости должен включать оценку эффективности и результатов рутинных и (или) дополнительных мероприятий по минимизации рисков (см. пункт 6.2.5.5.4. настоящих Правил).

6.3.3. Прозрачность.

Уполномоченные органы государств-членов обеспечивают взаимную доступность отчетов по результатам оценки представляемых ПУР и резюме ПУР через соответствующий веб-портал.

7. ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ С ИНФОРМАЦИЕЙ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

7.1. Структуры и процессы.

Раздел определяет основные принципы процедур сбора, регистрации и представления сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственные препараты.

7.1.1. Сбор сообщений о нежелательных реакциях.

Уполномоченным органам государств-членов и держателям регистрационных удостоверений следует принимать соответствующие меры, чтобы проводить сбор и упорядочение всех сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях, связываемых с применением лекарственных препаратов, полученных из различных источников без предварительного запроса и поступивших по запросу.

В целях обеспечения возможности сбора достаточного количества сообщений о нежелательных реакциях и их последующей научно обоснованной оценки необходимо развивать систему фармаконадзора.

Система должна быть разработана таким образом, чтобы она обеспечивала надлежащую оценку качества собранных сообщений о нежелательных реакциях в отношении подлинности, разборчивости, точности, последовательности, возможности выполнения проверки и максимальной полноте данных для их клинической оценки.

Следует структурировать систему таким образом, чтобы она позволяла своевременно валидировать отчеты о подозреваемых нежелательных реакциях и обмениваться ими с уполномоченными органами государств-членов и держателями регистрационных удостоверений в сроки, устанавливаемые законодательством.

7.1.1.1. Сообщения, полученные не по запросу.

7.1.1.1.1. Спонтанные сообщения.

Спонтанное сообщение – это сообщение, которое специалист системы здравоохранения, пациент или потребитель направляют в адрес уполномоченного органа государства-члена, держателя регистрационного удостоверения или другой организации (например, Региональный центр, Токсикологический центр) без предварительного запроса со стороны последних, и которое описывает одну или более подозреваемых нежелательных реакций у пациента, которому назначалось одно или более лекарственных препаратов. К спонтанным сообщениям не относятся сообщения, полученные в ходе исследований или иных форм организованного сбора данных.

Первоисточником подозреваемой нежелательной реакции(-ий) является лицо, которое представило информацию о случае развития нежелательной реакции. В случае, если информация об одной нежелательной реакции поступает от нескольких первоисточников, таких как работник системы здравоохранения, пациент или потребитель, данные по всем первоисточникам должны быть включены в раздел «Первоисточник» формы сообщения о нежелательной реакции.

Стимулированное получение сообщений, являющееся следствием «Обращений к специалистам системы здравоохранения», публикаций в прессе, опроса специалистов системы здравоохранения представителями держателей регистрационных удостоверений или судебных исков в

отношении класса лекарственных средств, следует также считать спонтанными сообщениями.

Сообщения пациента или потребителя о нежелательных реакциях следует обрабатывать как спонтанные сообщения независимо от последующего медицинского подтверждения.

В случае получения спонтанного сообщения о развитии нежелательного явления, в котором отсутствует указание о наличии причинно-следственной связи, данное нежелательное явление рассматривается как нежелательная реакция. Таким образом, все поступающие спонтанные сообщения, представляемые работниками системы здравоохранения, пациентами или потребителями, рассматриваются как подозреваемые нежелательные реакции исходя из того, что их представление содержит предположение первоисточника сообщения о наличии взаимосвязи. Исключение составляют сообщения, в которых репортером сделано указание об отсутствии взаимосвязи между нежелательным явлением и приемом подозреваемого лекарственного препарата.

7.1.1.1.2. Сообщения о нежелательных реакциях, опубликованные в медицинской литературе.

Научно-медицинская литература является важным источником информации для мониторинга профиля безопасности и соотношения польза-риск лекарственных препаратов, в особенности в отношении обнаружения новых сигналов, связанных с безопасностью, либо актуальных вопросов по безопасности. Держателям регистрационных удостоверений следует быть информированными о возможных публикациях путем выполнения систематического обзора литературы широко используемых справочных баз данных (в том числе, Medline, Excerpta Medica или Embase) не реже одного раза в неделю. Держателю

регистрационного удостоверения следует удостовериться, что обзор литературы включает использование баз данных, которые содержат максимальное количество ссылок на статьи, имеющие отношение к мониторируемому лекарственному препарату. Помимо этого, приветствуется, когда представительства всех компаний осведомлены о публикациях в местных медицинских изданиях и соответствующим образом информируют о них отдел безопасности компании.

Держателям регистрационных удостоверений следует просматривать сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, публикуемых в научно-медицинской литературе, в том числе важные опубликованные абстракты в материалах конференций или проекты монографий, чтобы выявлять и регистрировать сообщения о нежелательных реакциях, связанных с лекарственными препаратами, представляющие собой спонтанные сообщения или сообщения, выявленные в ходе неинтервенционных пострегистрационных исследований.

Если в публикации упоминается несколько лекарственных препаратов, то соответствующему держателю(-ям) регистрационных удостоверений следует рассматривать только те лекарственные препараты, которые определяются автором(-ами) публикации как имеющие, по меньшей мере, возможную причинно-следственную взаимосвязь с выявленными подозреваемыми нежелательными реакциями. Это относится также и к сообщениям, опубликованным в научно-медицинской литературе в стране, в которой держатель регистрационного удостоверения имеет удостоверение о государственной регистрации, но никогда не осуществлял коммерческое внедрение лекарственного препарата.

Сообщения, оцененные как валидные, подлежат представлению в уполномоченные органы государств-членов согласно требованиям

действующего законодательства. Начало отсчета времени, установленного для представления сообщения о нежелательной реакции, определяется с момента, когда в распоряжении держателя регистрационного удостоверения оказалась информация по случаю нежелательной реакции, отвечающая требованиям по минимальной информации для срочного репортирования. Следует оформлять один случай нежелательной реакции для каждого идентифицируемого пациента, о котором сообщается, и в сообщении следует представлять важную для оценки медицинскую информацию. Ссылку(-и) на публикацию следует приводить как источник сообщения о нежелательной реакции.

7.1.1.1.3. Сообщения из других источников.

Если держателю регистрационного удостоверения становится известно о сообщении о подозреваемой нежелательной реакции из немедицинского источника, например, из непрофильной прессы или других средств информации, ему следует обрабатывать его как спонтанное сообщение. Следует приложить все возможные усилия, чтобы проработать случай для получения минимальной необходимой информации, которая представляет собой валидное сообщение о нежелательной реакции. К данному типу сообщений применяются требования по времени представления сообщений, как и для всех спонтанных сообщений.

7.1.1.1.4. Информация о подозреваемых нежелательных реакциях из Интернета или цифровых средств информации.

Держателями регистрационных удостоверений следует регулярно просматривать Интернет или цифровые средства информации[6], находящиеся под их управлением или ответственностью, на наличие

[6] Несмотря на то, что приводимый список и не является исчерпывающим, следующее надлежит считать цифровыми средствами информации: веб-сайт, веб-страница, блог, влог, социальная сеть, интернет-форум, чат-рум, портал по теме здравоохранения.

потенциальных сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях. В данном контексте цифровые средства информации считаются спонсируемыми компанией, если держатель регистрационного удостоверения владеет, оплачивает или контролирует их[7]. Следует обеспечить такую периодичность просмотра указанных источников, чтобы выполнялось требование по времени представления потенциальных валидных сообщений о нежелательных реакциях в уполномоченные органы государств-членов, считая с даты, когда информация была размещена.

Держателям регистрационных удостоверений рекомендуется выполнение активного мониторинга специальных интернет-сайтов или цифровых средств информации, таких как сайты поддержки пациентов или групп с определенными заболеваниями, чтобы проверять, описывают ли они важные вопросы безопасности, которые могут потребовать составления сообщения в соответствии с действующими требованиями. Периодичность мониторинга этих сайтов или цифровых средств информации должна определяться рисками, связанными с мониторируемым лекарственным препаратом.

Случаи подозреваемых нежелательных реакций из Интернета или цифровых средств информации, полученные без запроса, следует обрабатывать как спонтанные сообщения с применением к ним требований по времени репортирования, как и для иных спонтанных сообщений.

В отношении случаев нежелательных реакций из Интернета или цифровых средств информации, идентифицируемость составителя

[7] Пожертвование (финансовое или иное) в адрес организации или сайта производителем лекарственных препаратов или держателем регистрационного удостоверения не является владением, при условии, что производитель лекарственных препаратов или держатель регистрационных удостоверений не контролирует окончательное содержание сайта.

сообщения относится к существованию реального лица, т.е. возможности проверить правильность контактных данных составителя отчета (например, был представлен действительный адрес электронной почты). Контактные данные следует использовать только для целей фармаконадзора. Если отсутствует страна первоисточника, то в качестве страны первоисточника следует использовать страну, где информация была получена, в зависимости от того, где выполняется мониторинг.

Если держателю регистрационного удостоверения становится известно о сообщении о подозреваемой нежелательной реакции, описанной в цифровых средствах информации, спонсором которых компания не является, следует оценить сообщение, чтобы определить, подпадает ли оно под требования о выполнении срочного репортирования.

7.1.1.2. Сообщения о нежелательных реакциях, полученные по запросу.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, полученные по запросу – это сообщения, полученные от систем организованного сбора данных, которые включают клинические исследования (испытания), неинтервенционные исследования (испытания), регистры, персонализированные программы использования незарегистрированных лекарственных препаратов, другие программы использования незарегистрированных лекарственных препаратов в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания и мониторинга заболеваний, опросы пациентов или медицинских работников, или сбор данных по эффективности или приверженности пациентов. Сообщения о нежелательных реакциях, полученные от какой-либо из этих систем сбора данных, не следует считать спонтанными сообщениями.

В рамках процедуры репортирования сообщения о нежелательных реакциях, полученные по запросу, следует классифицировать как сообщения, полученные в ходе исследований (испытаний), и выполнять соответствующую оценку причинно-следственной связи с целью их соответствия условиям срочного репортирования.

7.1.2. Валидация сообщений.

7.1.2.1. Срочному репортированию подлежат только индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях, которые имеют положительные результаты валидации. С целью выполнения этого требования все сообщения о нежелательных лекарственных реакциях до их представления в уполномоченные органы государств-членов должны быть подвергнуты валидации на наличие минимальной требуемой информации. Минимальная требуемая информация включает:

а) Идентифицируемый репортер (первоисточник), который может быть идентифицирован по имени или инициалам, адресу или квалификации (например, врач, провизор, фармацевт, другой медицинский специалист, пациент или потребитель или другое лицо, не являющееся специалистом системы здравоохранения). Репортер считается идентифицируемым в случае наличия контактных данных, обеспечивающих возможность подтвердить сообщение или выполнить последующее наблюдение, если это необходимо. Следует, чтобы были идентифицируемыми все стороны, которые представляют информацию о случае нежелательной реакции, в том числе дополнительную информацию по запросу. Если репортер не желает представлять контактные данные, следует считать сообщение о нежелательной реакции валидным при условии, что организация, проинформированная о случае, способна подтвердить его напрямую с репортером.

б) Идентифицируемый пациент, который может быть идентифицирован путем указания инициалов, идентификационного номера пациента, даты рождения, возраста или возрастной группы, пола. Информация по идентификации пациента должна быть максимально полной.

в) По меньшей мере, один подозреваемый лекарственный препарат.

г) По меньшей мере, одна подозреваемая нежелательная реакция. Если первоисточник сделал утверждение в прямой форме о том, что исключается наличие причинно-следственной связи между назначением лекарственного препарата и нежелательной реакцией, и получатель (уполномоченный орган государства-члена или держатель регистрационного удостоверения) согласен с этим, сообщение определяется как не валидное индивидуальное сообщение о нежелательной реакции, поскольку минимальная требуемая информация является неполной. Сообщение также определяется как не валидное индивидуальное сообщение о нежелательной реакции, если сообщается, что пациент перенес нежелательную реакцию и не представлено указание или описание перенесенной нежелательной реакции.

7.1.2.2. При сборе сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях через Интернет или цифровые средства информации термин «идентифицируемый» относится к возможности проверки существования репортера (составителя сообщения) и пациента.

7.1.2.3. Отсутствие какого-либо из этих четырех элементов минимальной информации означает, что случай считается неполным и не подлежит процедуре срочного представления сообщения о нежелательной реакции. Уполномоченные органы государств-членов и держатели регистрационных удостоверений должны проявлять должную тщательность в работе по сбору недостающих элементов данных в

сообщениях. Тем не менее, сообщения о нежелательных реакциях, по которым минимальная информация является неполной, следует регистрировать в рамках системы фармаконадзора для использования в текущей деятельности по оценке безопасности.

7.1.2.4. Если одной стороне (уполномоченному органу государства-члена или держателю регистрационного удостоверения) становится известно, что репортер мог сообщить о подозреваемой нежелательной реакции также другой заинтересованной стороне, сообщение тем не менее следует считать валидным сообщением о нежелательной реакции. Сообщение о нежелательной реакции должно включать всю важную информацию, необходимую для обнаружения дублирующего сообщения.

7.1.2.5. В случае пострегистрационных неинтервенционных исследований, если имеется несогласие между исследователем и держателем регистрационного удостоверения или спонсором исследования по вопросу в оценке причинно-следственной связи между назначением подозреваемого лекарственного препарата и развитием нежелательной реакции, не следует переводить случай в более низкую по степени достоверности взаимосвязи категорию. В сообщении о нежелательной реакции следует представить мнения и исследователя, и держателя регистрационного удостоверения или спонсора исследования.

7.1.3. Последующая работа с сообщениями о нежелательных реакциях.

7.1.3.1. При первоначальном получении сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях информация в них может быть неполной. В этих случаях следует вести последующую работу с такими сообщениями, чтобы получить дополнительную подробную информацию, являющуюся важной для научной оценки случаев развития нежелательных реакций.

7.1.3.2. Методы последующей работы следует нацелить на оптимизацию сбора недостающей информации. Насколько возможно, следует получать письменное подтверждение сведений, представленных устно. Эту стандартную деятельность по фармаконадзору следует вести способами, поощряющими первоисточник (репортера) представлять новую информацию, важную для научной оценки особого вопроса безопасности.

7.1.3.3. В случаях, когда информация получена непосредственно от пациента или потребителя, предполагающего наличие нежелательной реакции, если информация является неполной, следует предпринять попытки получения согласия на контакт с соответствующим медицинским работником, чтобы получить дополнительную информацию. Если медицинский работник подтвердил (полностью или частично) такой случай, исходное сообщение по которому составлено потребителем или пациентом, следует точно отразить данную информацию в индивидуальном сообщении о нежелательной реакции.

7.1.3.4. В отношении подозреваемых нежелательных реакций, связанных с лекарственными препаратами биологического происхождения, особую важность имеет точная идентификация соответствующего лекарственного препарата в отношении его изготовления. Поэтому следует принимать все надлежащие меры для точного указания торгового названия лекарственного препарата и номера партии.

7.1.4. Управление данными.

7.1.4.1. Электронные данные и бумажные сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях следует хранить и обращаться с ними таким же образом, как и с другими медицинскими записями, включая выполнение требований по обеспечению конфиденциальности в отношении идентифицируемости пациентов и репортеров, и в соответствии

с требованиями законодательства государства-члена о неприкосновенности данных. Следует хранить в тайне идентифицируемые персональные сведения о составляющих отчеты (репортерах) специалистах системы здравоохранения.

7.1.4.2. Чтобы обеспечить сохранность и конфиденциальность данных по фармаконадзору, следует применять строгий контроль доступа к документам и базам данных только уполномоченному персоналу. Данное требование по обеспечению безопасности данных распространяется на все этапы прохождения и обращения данных. В этой связи следует реализовать процедуры обеспечения безопасности и сохранности данных во время передачи данных.

7.1.4.3. Если передача данных фармаконадзора происходит в пределах организации или между организациями, следует применять такой механизм, при котором имеется подтверждение того, что все уведомления получены; в данном случае следует обеспечить процесс подтверждения и (или) сверки. Информация по сообщению о случае развития нежелательной реакции может передаваться только между заинтересованными лицами в анонимном формате.

7.1.4.4. Хранение данных в электронном виде должно обеспечивать доступ в режиме реального времени.

7.1.4.5. Процедура использования терминологии должна мониторироваться и быть валидированной путем выполнения аудита по обеспечению качества либо систематически, либо в виде периодической выборочной оценки. Персонал должен быть проинструктирован в части ввода данных по использованию терминологии, квалификация персонала должна периодически подтверждаться. Сообщения о нежелательных реакциях, полученные от первоисточника (репортера), следует обрабатывать непредвзято, без трансформации информации и

вмешательства, а также во время ввода данных или передачи электронных данных следует избегать приписываний. Сообщения должны включать дословный текст, используемый в первоисточнике, или его точный перевод. Исходный дословный текст следует кодировать с использованием соответствующей терминологии.

7.1.4.6. Хранение данных в электронном виде должно обеспечивать прослеживаемость («аудиторский след») всех введенных или измененных данных, в том числе даты и источников полученных данных, а также даты и места, в которое данные передаются.

7.1.4.7. Следует регулярно проверять базы данных для обнаружения и обработки дублирующих сообщений о нежелательных реакциях.

7.1.5. Управление качеством.

7.1.5.1. Уполномоченным органам государств-членов и держателям регистрационных удостоверений следует иметь систему управления качеством, чтобы гарантировать соответствие необходимым стандартам качества на каждой стадии обращения с сообщениями о нежелательных реакциях, такими как сбор данных, передача данных, управление данными, кодирование и архивирование данных, валидация случая, оценка случая, получение последующей информации и представление индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях. Соответствие сохраненных данных исходным сообщениям и сообщениям, содержащим информацию о последующей оценке, следует проверять с помощью процедур контроля качества, которые делают возможной валидацию с сопоставлением с исходными данными или их изображениями. В этой связи следует иметь легкий доступ к данным первоисточника (например, письма, сообщения по электронной почте, записи телефонных разговоров, которые включают подробные сведения о реакции) или изображению данных источника.

7.1.5.2. Письменные стандартные рабочие процедуры должны гарантировать четкое распределение ролей и обязанностей, ясность поставленных задач для всех задействованных сторон. Должно быть разработано и внедрено положение о надлежащем контроле и, если требуется, изменении системы. Данное требование распространяется на деятельность, на которую заключается контракт с третьими сторонами, чьи процедуры следует проверять, чтобы удостовериться, что они являются соответствующими и отвечают применяемым требованиям.

7.1.5.3. Следует проводить соответствующее обучение персонала, который непосредственно ведет деятельность по фармаконадзору, а также персонала других отделов, которые могут получать или обрабатывать сообщения по безопасности (например, отдел клинической разработки, продаж, медицинской информации, юридический, контроля качества) Обучение должно включать соответствующие разделы законодательства и руководств в сфере фармаконадзора, а также специальное обучение по выполнению деятельности по обработке отчетов.

7.1.6. Особые ситуации.

7.1.6.1. Использование лекарственных препаратов во время беременности или кормления грудью.

7.1.6.1.1. Беременность.

Следует обеспечить последующее отслеживание случаев, в которых эмбрион или плод могли подвергаться воздействию лекарственных средств (посредством либо воздействия на мать, либо передачи лекарственного средства через сперму после воздействия на отца), чтобы собрать информацию об исходе беременности и возможном влиянии на развитие ребенка. Если действующее вещество (или один из его метаболитов) имеет длительный период полувыведения, это следует

принимать во внимание при оценке возможности воздействия на плод, в случае если лекарственный препарат принимался до зачатия.

Следует обеспечить наличие наиболее подробных сведений в сообщениях о воздействии лекарственных препаратов во время беременности с целью возможности выполнения оценки причинно-следственной связи. Для этих случаев могут быть разработаны и использоваться стандартные вопросники.

Отдельные случаи с нежелательным исходом, связываемые с лекарственным препаратом после воздействия во время беременности, классифицируются как серьезные нежелательные реакции, которые подлежат срочному репортированию в соответствии с требованиями законодательства.

Это, в особенности, относится к следующим случаям:

а) сообщения о врожденных аномалиях или отставании в развитии у плода или ребенка;

б) сообщения о смерти плода и самопроизвольном аборте; и

в) сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях у новорожденного, которые классифицируются как серьезные.

Не подлежат срочному репортированию иные случаи, такие как сообщения о прерывании беременности без информации о врожденном пороке развития, сообщения о воздействии на беременность без данных об исходе или сообщения, в которых имеется нормальный исход, поскольку не имеется подозреваемой нежелательной реакции. Однако данные сообщения следует обрабатывать, как и другие сообщения о нежелательных реакциях на лекарственный препарат.

В определенных случаях все сообщения о воздействии лекарственного препарата в период беременности могут подлежать срочному репортированию. Данное требование (условие) может быть

включено в план управления рисками и, как правило, обусловлено наличием противопоказания по применению во время беременности или выраженной тератогенностью лекарственного средства и необходимостью обязательного тщательного последующего мониторинга (например, в отношении талидомида, изотретиноина).

Следует незамедлительно уведомлять уполномоченные органы государств-членов о выявлении сигнала о возможном тератогенном эффекте (например, группа сходных аномальных исходов).

7.1.6.1.2. Кормление грудью.

Следует сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях, которые имеются у младенцев после воздействия лекарственного средства при его проникновении в грудное молоко.

7.1.6.2. Использование лекарственного препарата в педиатрии и у пожилых людей.

Следует прилагать все возможные усилия для получения и указания возраста или возрастной группы пациента, если о случае сообщает специалист системы здравоохранения, пациент или потребитель, чтобы иметь возможность установить потенциальные сигналы о безопасности, характерные для определенной группы населения.

Если использование лекарственного препарата распространено среди групп пациентов, не включенных в одобренную ОХЛП, важно, чтобы и уполномоченные органы государств-членов, и держатели регистрационных удостоверений осуществляли мониторинг каких-либо последующих проблем по безопасности и принимали соответствующие меры по работе с ними. Держателям регистрационных удостоверений и уполномоченным органам государств-членов следует поощрять составление и представление сообщений обо всех подозреваемых

нежелательных реакциях, даже если они имеют место среди групп населения, не включенных в ОХЛП.

7.1.6.3. Сообщения о передозировке, злоупотреблении, неправильном применении, медицинских ошибках или воздействии, связанном с профессиональной деятельностью.

В случае если передозировка, злоупотребление, неправильное применение, медицинская ошибка, воздействие, связанное с профессиональной деятельностью, не привели к развитию нежелательной реакции, они не подлежат процедуре срочного репортирования. Эти данные следует учитывать в соответствующем периодическом обновляемом отчете по безопасности и плане управления рисками, если это применимо. Если данные сообщения содержат данные по безопасности, влияющие на соотношение польза-риск лекарственного препарата, о них следует уведомлять уполномоченные органы государств-членов в соответствии с требованиями законодательства.

7.1.6.4. Отсутствие терапевтической эффективности.

Сообщения об отсутствии терапевтической эффективности следует регистрировать и выполнять последующую работу по обеспечению полноты информации. Данные сообщения, как правило, не подлежат срочному репортированию и учитываются в периодическом обновляемом отчете по безопасности. В определенных случаях может потребоваться представление сообщений об отсутствии терапевтической эффективности в течение 15-дневного срока. Данные случаи включают отсутствие терапевтической эффективности при применении подозреваемого лекарственного препарата для лечения заболеваний, представляющих угрозу жизни (включая угрожающие жизни инфекционные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами либо развитием нового устойчивого штамма бактерии, ранее считавшегося восприимчивым), а

также в случае, если подозреваемыми лекарственными препаратами являются вакцины и контрацептивы.

В отношении вакцин следует сообщать о случаях отсутствия эффективности, в частности, чтобы выделить потенциальные сигналы о сниженной иммуногенности в подгруппе вакцин, сниженном иммунитете или замещении штамма. Такие сигналы могут потребовать оперативных действий и дальнейшего изучения в пострегистрационных исследованиях безопасности.

7.1.7. Срочное представление индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях и иной информации по безопасности лекарственного препарата.

Представлению в уполномоченные органы государств-членов подлежат только сообщения о нежелательных реакциях, прошедшие валидацию. Отсчет времени для выполнения процедуры срочного репортирования сообщений начинается от того момента, как только информация, содержащая минимальные критерии для представления сообщения, стала доступна держателю регистрационного удостоверения, включая медицинских представителей и подрядчиков. Эта дата считается датой начала отсчета («день ноль»).

В тех случаях, когда держатель регистрационного удостоверения установил контрактные договоренности с лицом или организацией, следует, чтобы существовали точные процедуры и подробные соглашения между держателем регистрационного удостоверения и лицом или организацией, чтобы обеспечить выполнение держателем регистрационного удостоверения обязательств по представлению сообщений о нежелательных реакциях. Данные процедуры должны определять, в частности, процессы обмена информацией о безопасности, в том числе временные шкалы, и обязанности представлять сообщения о

нежелательных реакциях в уполномоченные органы государств-членов. Следует избегать дублирования представления сообщений в уполномоченные органы государств-членов.

В отношении индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, описанных в научно-медицинской литературе, отсчет времени («день ноль») начинается от даты осведомленности о публикации, содержащей минимальную информацию. Если установлены контрактные договоренности с лицом или организацией на выполнение поисков в литературе и (или) составление сообщений о нежелательных реакциях, следует, чтобы существовали подробные соглашения, чтобы гарантировать, что держатель регистрационного удостоверения может выполнить требования законодательства по репортированию.

Если получена дополнительная важная информация в отношении ранее представленного сообщения о нежелательной реакции, отсчет времени для составления последующего сообщения начинается снова для подачи последующего сообщения от даты получения важной последующей информации. Для целей составления сообщения важная последующая информация – это новая медицинская или административная информация, которая может оказать влияние на оценку или управление случаем или которая может изменить его критерии тяжести; несущественная информация включает обновленные комментарии по оценке случаев или исправления типографических ошибок в предыдущей версии случая.

7.1.7.1. Требования по срочному представлению сообщений о нежелательных реакциях.

Держатели регистрационных удостоверений в срок до 15 календарных дней от даты получения держателем регистрационного удостоверения или его уполномоченным представителем минимальной

требуемой информации (п.7.1.7. Правил) представляют в уполномоченный орган государства-члена:

а) сообщение о серьезной нежелательной реакции на лекарственный препарат, выявленной на территории соответствующего государства-члена;

б) сообщение о серьезной непредвиденной нежелательной реакции на лекарственный препарат, выявленной на территории иных стран.

Установленный срок репортирования применяется к первичной и к последующей информации о нежелательной реакции на лекарственных препарат.

В случае переведения нежелательной реакции из категории серьезной нежелательной реакции в несерьезную нежелательную реакцию, данная информация должна быть представлена в уполномоченный орган государства-члена в срок не более 15 календарных дней.

7.1.7.2. Способ и форма представления сообщений о нежелательных реакциях.

Индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях держателям регистрационных удостоверений следует представлять в уполномоченный орган государства-члена в электронном виде. Формат индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях должен соответствовать руководству Международной конференции по гармонизации «Управление данными по клинической безопасности-элементы данных для передачи сообщений об индивидуальных случаях нежелательных реакций» E2B. При составлении сообщений о нежелательных реакциях следует руководствоваться МКБ-10 или терминологией, рекомендованной действующей версией Медицинского словаря терминологии регуляторной деятельности MedDRA Международной конференции по гармонизации (ICH).

7.1.7.3. Требования по срочному представлению иной информации по безопасности лекарственных препаратов.

Срочному представлению в срок не более 15 календарных дней подлежит следующая важная информация по безопасности, которая может свидетельствовать об изменениях в соотношении польза-риск лекарственного препарата:

а) превышение ожидаемой частоты серьезных нежелательных реакций, которое может оказать влияние на соотношение польза-риск лекарственного препарата;

б) ограничения в распространении лекарственного препарата, отзыв, непродление, аннулирование или приостановка действия удостоверений о государственной регистрации (разрешений на маркетинг) на территории других стран по причинам, связанным с безопасностью и эффективностью лекарственного препарата, инициированные уполномоченными органами государств-членов или держателями регистрационных удостоверений данного лекарственного препарата;

в) внесение существенных изменений в рекомендации по медицинскому применению на территории других стран по причинам, связанным с безопасностью лекарственного препарата;

г) проблема по безопасности, выявленная в ходе неинтервенционного пострегистрационного исследования, клинического исследования или доклинического исследования;

д) данные по безопасности, установленные в результате деятельности по выявлению сигнала, которые могут оказать влияние на соотношение польза-риск;

е) проблемы по безопасности, связанные с применением лекарственного препарата не в соответствии с ОХЛП;

ж) проблемы по безопасности, связанные с ошибочной информацией в ОХЛП, ЛВ или в маркировке лекарственного препарата;

з) недостаточная эффективность (или ее отсутствие) лекарственных препаратов, применяемых при патологии, представляющей угрозу для жизни, а также вакцин и контрацептивных средств;

и) проблемы по безопасности, обусловленные поставками сырья.

Данная информация по безопасности представляется в письменном виде в уполномоченный орган государства-члена, на территории которого зарегистрирован подозреваемый лекарственный препарат. Представление вышеуказанной информации по безопасности или эффективности лекарственного препарата следует выполнять незамедлительно, как только о ней становится известно держателю регистрационного удостоверения или его уполномоченному представителю. В представляемой информации следует описать вышеуказанные данные по безопасности или эффективности и действия или меры, предлагаемые в отношении подозреваемого лекарственного препарата. Указанные аспекты профиля безопасности подлежат отражению и анализу в соответствующих разделах периодического обновляемого отчета по безопасности лекарственного препарата.

7.2. Сбор сообщений о нежелательных реакциях.

7.2.1. Обязанности государств-членов.

Каждое государство-член должно иметь систему сбора и регистрации всех сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях, которые выявляются на его территории и на которые обращают внимание специалисты системы здравоохранения, пациенты или потребители, либо держатели регистрационных удостоверений.

Каждое государство-член должно принимать все соответствующие меры для побуждения специалистов системы здравоохранения на своей

территории к представлению сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях в уполномоченный орган государства-члена. Помимо этого, уполномоченный орган государства-члена может налагать специальные обязательства на специалистов системы здравоохранения.

В целях оптимизации процедуры представления информации о нежелательных реакциях стандартные структурированные бланки на веб-основе должны быть широкодоступны с помощью национальных веб-порталов по лекарственным препаратам вместе с информацией о различных способах представления информации о подозреваемых нежелательных реакциях, связанных с применением лекарственных препаратов.

Уполномоченными органами государств-членов должно быть обеспечено включение в единую базу данных нежелательных реакций государств-членов всех сообщений о серьезных нежелательных реакциях, выявленных на их территории и представленных в соответствующий уполномоченный орган государства-члена и оцененных как валидные.

Следует принимать меры по выражению признательности за работу по представлению сообщений о нежелательных реакциях, включая представление дополнительной информации репортерам.

При представлении сообщений о нежелательных реакциях со стороны держателей регистрационных удостоверений, страны-участницы, на чьей территории имела место подозреваемая нежелательная реакция, могут привлекать держателя регистрационных удостоверений к последующей работе по сообщениям.

Каждое государство-член должно обеспечить, чтобы его уполномоченный орган, ответственный за контроль обращения лекарственных препаратов в данном государстве-члене, был проинформирован о любой подозреваемой нежелательной реакции, на

которую обратили внимание специалисты любого другого органа, ведомства, учреждения или организации, ответственного за безопасность пациентов в данном государстве, и чтобы эти сообщения были представлены в национальную базу данных. Исходя из указанного, в случаях, когда сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях были направлены напрямую в другие органы, ведомства, организации и (или) учреждения в государстве-члене, соответствующий уполномоченный орган должен иметь соглашения об обмене данными, чтобы эти сообщения направлялись в уполномоченный орган государства-члена. Данное требование распространяется также на случаи развития нежелательных реакций, связанные с медицинскими ошибками.

7.2.2. Обязанности держателей регистрационных удостоверений.

Каждый держатель регистрационного удостоверения должен иметь систему сбора и регистрации всех сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях, которые были доведены до его сведения, как представленные в рамках спонтанного репортирования специалистами системы здравоохранения, пациентами или потребителями, так и полученные в ходе пострегистрационных исследований. Держатели регистрационных удостоверений должны создать механизмы, обеспечивающие возможность прослеживания и последующей работы с сообщениями о нежелательных реакциях.

Обязанность по сбору сведений о подозреваемых нежелательных реакциях держателей регистрационных удостоверений распространяется на сообщения, относящиеся к лекарственным препаратам, владение которыми не может быть исключено на основе названия действующего вещества, состава, номера партии, способа введения, страны первоисточника или страны развития подозреваемой нежелательной реакции.

7.2.2.1. Спонтанные сообщения.

Держатели регистрационных удостоверений должны регистрировать все спонтанные сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, возникающих в Союзе или за его пределами. Это включает сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, полученные в электронном виде или какими-либо другими подходящими способами. Держатели регистрационных удостоверений могут использовать свои веб-сайты для содействия сбору сведений о подозреваемых нежелательных реакциях, предоставив бланки для составления сообщений о нежелательных реакциях или соответствующие контактные данные для связи напрямую.

7.2.2.2. Сообщения, полученные по запросу.

Держатели регистрационных удостоверений должны регистрировать все сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях, возникающих в государствах-членах или за его пределами, которые выявлены в ходе пострегистрационных исследований. В число данных сообщений, полученных по запросу, входят сообщения, полученные по результатам организованного сбора данных, инициируемого, управляемого или финансируемого держателями регистрационных удостоверений. Они также включают неинтервенционные пострегистрационные исследования, программы использования лекарственного препарата в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, персонализированные программы использования незарегистрированного лекарственного препарата, другие программы поддержки пациентов и мониторинга заболеваний, реестры, программы поддержки пациентов и сбор информации об эффективности или приверженности пациентов лечению.

Держатели регистрационных удостоверений должны иметь механизмы сбора полной и всесторонней информации о случаях при первичном составлении сообщений по результату получения спонтанного

сообщения в целях обеспечения возможности выполнения надлежащей оценки и выполнения в случае применимости требований по срочному репортированию в уполномоченные органы государств-членов.

7.2.2.2.1. Сообщения, полученные в ходе неинтервенционных исследований.

В отношении данных, получаемых в ходе неинтервенционных исследований, следует проводить различие между исследованиями со сбором первичных данных напрямую от пациентов и специалистов системы здравоохранения и дизайнами исследований, которые основаны на вторичном использовании данных, такие как исследования, основанные на пересмотре медицинских карт или электронных записей здравоохранения, систематические пересмотры или мета-анализы.

Сообщение составляется в случае, когда репортером или держателем регистрационного удостоверения предполагается наличие как минимум возможной причинно-следственной связи с подозреваемым лекарственным препаратом; сообщения о нежелательных явлениях, в которых причинно-следственная связь оценивается как сомнительная, следует включать в заключительный отчет об исследовании.

а) В отношении неинтервенционных исследований с первичным сбором данных напрямую от пациентов и специалистов системы здравоохранения, представлению подлежат сообщения о нежелательных реакциях, в отношении которых репортер или держатель регистрационного удостоверения подозревает, что имеется как минимум возможная причинно-следственной связь с подозреваемым лекарственным препаратом. Исследователям следует направлять другие сообщения о нежелательных реакциях, в отношении которых имеется подозрение, что они связаны с лекарственными препаратами, которые не входят в число исследуемых и где нет взаимодействия с исследуемым(и)

лекарственным(и) препаратом(-ами), в соответствующие уполномоченные органы государств-членов, если это применимо.

б) При проведении неинтервенционных исследований, основанных на вторичном использовании данных, представление сообщений о выявляемых нежелательных реакциях не требуется. Все данные по выявленным нежелательным реакциям суммируются в заключительном отчете по исследованию.

в) В случае сомнений держателю регистрационного удостоверения следует уточнить требования о представлении сообщений о нежелательных реакциях у соответствующих уполномоченных органов государства-члена.

г) Держателю регистрационного удостоверения следует всегда соблюдать законодательство государства-члена, применяемое к представлению сообщений о случаях подозреваемых нежелательных реакций в местные комитеты по этике и исследователям.

7.2.2.2.2. Программа использования лекарственного препарата в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, персонализированная программа использования незарегистрированного лекарственного препарата.

Если держатель регистрационного удостоверения или специалист системы здравоохранения извещены и выявляют подозреваемую нежелательную реакцию в рамках проведения программы использования лекарственного препарата в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания или персонализированной программы использования незарегистрированного лекарственного препарата, сообщения о нежелательных реакциях представляются следующим образом:

а) в случае если нежелательная реакция была выявлена при выполнении активного поиска, следует представлять сообщения только о нежелательных реакциях, для которых причинно-следственная связь с применением подозреваемого лекарственного препарата определяется первоисточником или держателем регистрационного удостоверения, как минимум, как возможная. Их следует рассматривать как сообщения о нежелательных реакциях, полученных по запросу;

б) в случае если нежелательная реакция была выявлена не в рамках активного поиска или запроса, все нежелательные и непреднамеренные реакции на лекарственный препарат следует рассматривать как сообщения о подозреваемой нежелательной реакции, полученной не по запросу, и представлять сообщение соответствующим образом.

7.2.2.2.3. Программа поддержки пациентов.

Программа поддержки пациентов – это схема организованного сбора данных, где держатель регистрационного удостоверения собирает данные, относящиеся к использованию лекарственного препарата. Примерами являются пострегистрационные программы поддержки пациентов и мониторинга заболеваний, мониторинг пациентов, сбор информации о приверженности пациентов лечению, мониторинг в рамках систем компенсации (возмещения).

Можно вести активный поиск нежелательных реакций в ходе выполнения различных типов систем организованного сбора данных, в этом случае их следует учитывать как сообщения, полученные по запросу. Следует составлять отчеты только о нежелательных реакциях, где репортером или держателем регистрационного удостоверения подозревается как минимум возможная причинно-следственная связь.

В случае если в рамках системы организованного сбора данных нежелательная реакция была выявлена не в рамках активного поиска

(запроса), все нежелательные и непреднамеренные реакции на лекарственный препарат, которые были сообщены держателю регистрационного удостоверения медицинским работником или пациентом, следует рассматривать как сообщения о подозреваемой нежелательной реакции, полученной не по запросу, и представлять сообщение соответствующим образом.

7.2.2.3. Сообщения, опубликованные в научно-медицинской литературе.

Держателям регистрационных удостоверений следует осуществлять мониторинг публикаций в научно-медицинской литературе во всех странах, в которых разрешено применение соответствующих лекарственных препаратов с выполнением требований по представлению сообщений о нежелательных реакциях в уполномоченные органы государств-членов согласно требований законодательства.

Срочному репортированию не подлежат следующие сообщения (информация) о нежелательных реакциях, выявленные при мониторинге публикаций научно-медицинской литературы:

а) если можно исключить владение лекарственным препаратом держателем регистрационного удостоверения на основании названия действующего вещества, состава, способа введения, страны первоисточника или страны происхождения подозреваемой нежелательной реакции;

б) статьи из литературы, которые представляют собой обобщенные анализы данных из общедоступных баз данных или которые указывают сведения о пациентах в виде таблиц или построчных перечислений. Этот тип статей из литературы описывает нежелательные реакции, которые развиваются в группе пациентов принимающих определенное лекарственный препарат с целью выявления или количественной оценки

угрозы для безопасности, связанной с лекарственным препаратом. Данные статьи часто связаны с фармакоэпидемиологическими исследованиями и их главной целью является обнаружение или оценка определенных рисков, которые могли бы повлиять на общее соотношение польза-риск лекарственного препарата.

Сведения по безопасности, представленные в этих типах статей, должны рассматриваться в соответствующих разделах периодического обновляемого отчета по безопасности и приниматься во внимание при анализе влияния на соотношение польза-риск лекарственного препарата. Кроме того, о какой-либо новой информации о безопасности, которая может повлиять на соотношение польза-риск лекарственного препарата, следует незамедлительно уведомлять уполномоченные органы государства-члена, где зарегистрирован лекарственный препарат.

7.2.2.4. Подозреваемые нежелательные реакции, связанные с дефектом качества или фальсифицированными лекарственными препаратами.

Если сообщение о подозреваемой нежелательной реакции связано с применением подозреваемого или подтвержденного фальсифицированного лекарственного препарата или лекарственного препарата, имеющего ненадлежащее качество, данное сообщение, в случае отнесения его к валидному сообщению, подлежит репортированию.

В указанных случаях в целях охраны общественного здоровья может потребоваться осуществление срочных мер, таких как отзыв с рынка одной или более дефектной(-ых) серии(-й) лекарственного препарата. Держателям регистрационных удостоверений следует иметь систему, обеспечивающую незамедлительную оценку и расследование полученного сообщения о подозреваемой нежелательной реакции, связанной с фальсифицированным лекарственным препаратом или дефектом качества

лекарственного препарата. В случае подтверждения наличия дефекта качества требуется незамедлительное уведомление непосредственного производителя лекарственного препарата и уполномоченных органов государств-членов.

7.2.2.5. Подозреваемая передача инфекционного агента через лекарственный препарат

Инфекционным агентом считается любой микроорганизм, вирус или инфекционная частица (например, прион, протеин, передающие трансмиссивную губчатую энцефалопатию), патогенные либо непатогенные.

Подозрение на передачу инфекционных агентов через лекарственный препарат рассматривается как серьезная нежелательная реакция, подлежащая срочному репортированию в соответствии с требованиями законодательства государств-членов. Данное требование распространяется также на вакцины.

Передача возбудителя инфекции может подозреваться на основании клинических признаков или симптомов, лабораторных результатов, указывающих на наличие инфекции у пациента, подвергшегося воздействию лекарственного препарата. Следует уделять особое внимание обнаружению инфекций или возбудителей инфекций, о которых известно, что они потенциально передаются через лекарственный препарат, но при этом следует учитывать также и риск появления неизвестных возбудителей.

В контексте оценки подозреваемой передачи инфекционного агента посредством лекарственного препарата следует соблюдать осторожность и проводить различие, насколько возможно, между причиной (например, инъекция или прием) и источником инфекции (например, контаминация) и клиническим состоянием пациента на момент предполагаемого

инфицирования (иммунодепрессивное состояние или предшествующая вакцинация).

Подтверждение контаминации (включая несоответствующую инактивацию или ослабление вирулентности (аттенуацию) возбудителей инфекции как активных веществ) подозреваемого лекарственного препарата усиливает доказательство передачи возбудителя инфекции и подозрение на наличие дефекта качества.

7.2.2.6. Период между подачей заявления на государственную регистрацию и получением удостоверения о государственной регистрации.

В период между подачей заявления на государственную регистрацию и получением удостоверения о государственной регистрации у держателя регистрационного удостоверения может появиться информация, которая может повлиять на соотношение польза-риск лекарственного препарата. В обязанности держателя регистрационного удостоверения входит обеспечение незамедлительного представления данной информации уполномоченному органу государства-члена, где рассматривается заявление.

7.2.2.7. Период после приостановления действия или аннулирования удостоверения о государственной регистрации.

Держатель регистрационного удостоверения должен продолжать собирать любые сведения о подозреваемых нежелательных реакциях, связанных с рассматриваемым лекарственным препаратом после приостановления действия удостоверения о государственной регистрации с выполнением репортирования в случаях удовлетворения критериям срочного репортирования.

В случае аннулирования удостоверения о государственной регистрации следует побуждать держателя регистрационного

удостоверения продолжать собирать сведения о подозреваемых нежелательных реакциях в целях, например, облегчения оценки в случае развития отсроченных нежелательных реакций, либо в случаях получения нежелательных реакциях, представляемых ретроспективно.

7.2.2.8. Период во время чрезвычайной ситуации в здравоохранении.

Чрезвычайная ситуация в здравоохранении – это угроза общественному здоровью, надлежащим образом признанная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). В случае чрезвычайной ситуации в здравоохранении можно внести поправки в требования к регулярному составлению отчетов. Такие договоренности будут рассматриваться в каждом отдельном случае и о них будут размещены соответствующие извещения на веб-сайте уполномоченных органов государств-членов.

7.2.2.9. Сообщения на основе судебных исков в отношении лекарственных препаратов.

С сообщениями, возникающими по результату судебных исков в отношении лекарственных препаратов, следует работать как с сообщениями, полученными без запроса. Следует представлять сообщения только о нежелательных реакциях, в которых репортером или держателем регистрационного удостоверения предполагается наличие как минимум возможной причинно-следственной связи с подозреваемым лекарственным препаратом. В этих случаях незамедлительное репортирование осуществляется при выполнении критериев, установленных законодательством.

7.3. Подготовка индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях.

7.3.1. Информация о подозреваемых, взаимодействующих и сопутствующих лекарственных препаратах.

В сообщении о нежелательной реакции следует указывать подозреваемые, взаимодействующие и (или) сопутствующие лекарственные препараты с указанием режимов дозирования и дат начала и окончания терапии. В отношении комбинированных лекарственных препаратов, которые содержат более одного активного вещества, необходимо отдельно указывать каждое действующее вещество.

Если сообщается, что описываемый случай нежелательной реакции связан только с терапевтическим классом, он считается неполным и не отвечает критериям незамедлительного представления сообщения о нежелательной реакции. Следует прилагать усилия и вести последующую деятельность по случаю нежелательной реакции, чтобы собрать недостающую информацию о подозреваемом лекарственном препарате.

7.3.2. Подозреваемая нежелательная реакция.

Указание или описание подозреваемой нежелательной реакции должно быть выполнено согласно МКБ-10 или терминологии, рекомендованной действующей версией Медицинского словаря терминологии регуляторной деятельности MedDRA Международной конференции по гармонизации (ICH).

7.3.3. Описание нежелательной реакции и оценка причинно-следственной связи.

Для каждого индивидуального случая представляется вся имеющаяся информация по развившейся нежелательной реакции. Информация должна быть представлена в логической временной последовательности, в хронологии изменения состояния пациента, включая клиническое течение, терапевтические меры, исход и полученную последующую информацию. Описание должно являться всесторонним, самостоятельным «медицинским отчетом», содержащим все известные важные клинические и связанные с этим (лабораторные,

диагностические и иные) сведения, включая характеристику пациента, подробности лечения, историю болезни, клиническое течение явления(-й), диагноз, нежелательные реакции и их исход, важные лабораторные данные и любую другую информацию, которая подтверждает или опровергает подозреваемые нежелательные реакции. В случаях, когда это применимо, должны быть обобщены важные результаты вскрытия или результаты посмертного исследования.

Уполномоченные органы государств-членов и держатели регистрационных удостоверений могут давать комментарии в отношении причинно-следственной связи между подозреваемы(и) лекарственным(и) препаратом(-ами) и нежелательной(-ыми) реакцией(-ями) дополнительно к оценке причинно-следственной связи первоисточника (репортера), если она представлена.

7.3.4. Результаты анализов и инструментальных исследований.

В описании нежелательной реакции следует фиксировать результаты анализов и процедур, выполненных с целью диагностики или подтверждения реакции (явления), включая анализы, проведенные для исследования причины, не связанной с лекарственным препаратом (например, серологические анализы на инфекционный гепатит при подозрении на гепатит, вызванный лекарственным препаратом). Следует сообщать и о положительных, и об отрицательных результатах исследований.

7.3.5. Последующая информация.

Отправителю сообщения о нежелательной реакции следует направлять последующую информацию по нежелательной реакции незамедлительно, если получена новая важная медицинская информация. Важная новая информация означает, например, новую(-ые) подозреваемую(-ые) нежелательную(-ые) реакцию(-и), изменение в оценке

причинно-следственной связи и любую новую информацию или данные об изменении первоначальной (предшествующей) информации о случае, которая влияет на его медицинскую оценку. Идентификация важной новой информации, требующей срочного репортирования, всегда нуждается в медицинском заключении.

Ситуации, когда критерии серьезности и (или) оценка причинно-следственной связи по отдельным случаям понижаются (например, последующая информация приводит к изменению критериев серьезности с серьезной нежелательной реакции на несерьезную; оценка причинно-следственной связи изменяется с имеющей какой-либо уровень взаимосвязи на сомнительную взаимосвязь) следует также учитывать как значительные изменения, и сообщать о них согласно требованиям срочного представления информации.

В случае, если последующая информация вносит незначительные изменения в изначальные данные и оценку, она не подлежит незамедлительному представлению. В частности, как незначительные изменения рассматриваются изменения отдельных дат в процессе описания и оценки нежелательной реакции, без влияния на оценку или передачу случая, или исправления опечаток в предыдущей версии случая. Следует, тем не менее, получить медицинское экспертное мнение в отношении значимости последующей информации, так как формальная оценка является недостаточной (например, изменение в дате рождения представляет собой существенное изменение информации о возрасте пациента, если переводит его в иную возрастную группу популяции).

7.3.6. Аннулирование случаев.

Аннулированный случай – это случай, который более не следует учитывать в процедурах оценки. Аннулирование выполняется, если было обнаружено, что весь случай является ошибочным, либо в случае

дублированных отчетов Процесс аннулирования случая выполняется посредством уведомления отправителем получателя о том, что случай более не является действительным. Однако сообщение следует сохранить в базе данных фармаконадзора отправителя.

7.4. Сотрудничество со Всемирной Организацией Здравоохранения.

Уполномоченными органами государств-членов обеспечивается регулярное представление сообщений о выявленных на их территории подозреваемых нежелательных реакций на лекарственные препараты в Сотрудничающий Центр Всемирной Организации Здравоохранения с целью их включения в базу данных нежелательных реакций Всемирной Организации Здравоохранения.

8. ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ОБНОВЛЯЕМЫЙ ОТЧЕТ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

Периодический обновляемый отчет по безопасности (ПООБ) представляет собой документ по фармаконадзору, целью которого является представление держателем регистрационного удостоверения оценки соотношения польза-риск лекарственного препарата на определенных этапах пострегистрационного периода.

Уполномоченными органами государств-членов должна выполняться оценка ПООБ с определением возможных новых выявленных рисков и их влияния на оценку соотношения польза-риск лекарственного препарата. По результатам оценки уполномоченный орган государства-члена определяет необходимость выполнения дальнейших исследований (испытаний) безопасности или эффективности лекарственного препарата, принятия регуляторных действий в отношении регистрационного статуса лекарственного препарата или внесения изменений в ОХЛП в целях обеспечения его применения при превышении пользы над риском.

8.1. Цели периодического обновляемого отчета по безопасности (ПООБ).

8.1.1. Основной целью ПООБ является представление исчерпывающего и критического анализа соотношения польза-риск лекарственного препарата с учетом всех новых данных по безопасности и их кумулятивного влияния на профиль безопасности и эффективности лекарственного препарата. ПООБ является инструментом пострегистрационной оценки соотношения польза-риск лекарственного препарата на определенных этапах жизненного цикла лекарственного препарата.

8.1.2. В процессе пострегистрационного применения лекарственного препарата выявляется новая информация по безопасности, на основании оценки которой держателем регистрационного удостоверения должен постоянно выполняться анализ влияния новых данных на соотношение польза-риск, переоценка данного показателя, а также определяться необходимость оптимизации соотношения польза-риск путем введения эффективных мер по управлению рисками и их минимизации.

8.2. Принципы оценки соотношения польза-риск в ПООБ.

Оценка соотношения польза-риск должна носить непрерывный характер на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата в целях обеспечения защиты здоровья населения и повышения безопасности пациентов путем реализации эффективных мер минимизации риска. Основой для анализа является информация по безопасности и эффективности, собираемая на протяжении соответствующих промежутков времени, составляющих отчетные периоды. Оценка включает следующие этапы:

8.2.1. Критический анализ всей информации по безопасности, полученной за отчетный период с определением возможных выявленных

новых сигналов, свидетельствующих о новых потенциальных или идентифицированных рисках, либо дополнении имеющихся знаний по ранее идентифицированным рискам.

8.2.2. Критическое обобщение всей полученной за отчетный период информации по безопасности и эффективности лекарственного препарата (как в рамках клинических исследований (испытаний), так и при применении в медицинской практике) с оценкой влияния этих данных на соотношение польза-риск лекарственного препарата.

8.2.3. Выполнение интегрального анализа соотношения польза-риск на основании всех кумулятивных данных, имеющихся за период от даты первой регистрации в какой-либо из стран, даты первой регистрации для проведения интервенционного клинического исследования в какой-либо из стран.

8.2.4. Обобщение информации по мерам минимизации риска, которые могли выполняться или планируются.

8.2.5. Определение плана оценки сигналов и рисков и (или) предложений по дополнительной деятельности по фармаконадзору.

8.3. Принципы подготовки ПООБ.

Держатель регистрационного удостоверения должен готовить один ПООБ для всех своих лекарственных препаратов, содержащих одно и то же действующее вещество или одну и ту же комбинацию действующих веществ по всем одобренным показаниям, способам введения, формам выпуска и режимам дозирования. В определенных случаях может потребоваться представление данных по отдельным показаниям, формам выпуска, способам введения или режимам дозирования в отдельном разделе ПООБ с соответствующим отражением аспектов профиля безопасности, без подготовки отдельного ПООБ. В исключительных случаях подготовка отдельного ПООБ может быть обоснована, например,

в случае отличной формы выпуска с полностью отличными показаниями к медицинскому применению.

8.4. Содержание ПООБ.

8.4.1. ПООБ должен включать кумулятивные данные, полученные начиная от даты регистрации, с направленностью на новую информацию, полученную за отчетный период. Кумулятивная информация рассматривается при выполнении общей оценки безопасности и интегрированной оценки соотношения польза-риск.

ПООБ должен включать обобщающую информацию по всем источникам получения значимых данных по эффективности и безопасности, которые должны учитываться при выполнении очередной оценки соотношения польза-риск и которые имеются в распоряжении держателя регистрационного удостоверения. Указанная информация включает:

а) обобщающая информация по результатам медицинского применения:

- данные спонтанного репортирования;

- данные медицинской литературы;

- данные, полученные в ходе активных методов мониторинга (например, анализ внутренних или внешних бах данных);

- сигналы по безопасности, находящиеся на рассмотрении у держателя регистрационного удостоверения;

- информация от партнеров по маркетингу или дистрибьюции;

б) обобщающая информация по клиническим исследованиям (испытаниям):

- продолжающиеся клинические исследования (испытания) или иные исследования (испытания), которые выполняются держателем

регистрационного удостоверения или его представителем, либо которые были завершены в отчетный период;

- терапевтическое применение исследуемого лекарственного препарата;

- обсервационные или эпидемиологические исследования;

- исследования по оценке использования лекарственного препарата;

- доклинические исследования (токсикологические и исследования *in vitro*);

- клинические исследования, выполняемые партнерами держателя регистрационного удостоверения по разработке или размещению рынке лекарственного препарата;

- клинические исследования, в которых была выявлена недостаточная терапевтическая эффективность, что может оказать влияние на оценку соотношения польза-риск лекарственного препарата;

в) обобщающая информация из других источников:

- данные из иных источников, имеющих отношение к оценке эффективности или безопасности лекарственных препаратов аналогической фармакотерапевтической группы;

- иные ПООБ или отчеты по безопасности разрабатываемых лекарственных препаратов (например, контрактных партнеров или инициаторов исследований);

- важная информация, полученная после завершения подготовки ПООБ.

8.4.2. ПООБ должен включать следующие разделы:

8.4.2.1. Титульный лист, включая удостоверяющую подпись.

8.4.2.2. Краткое изложение основного содержания.

8.4.2.3. Таблица содержания отчета.

8.4.2.4. Введение.

8.4.2.5. Регистрационный статус в мире.

8.4.2.6. Меры, принятые за отчетный период, в связи с данными по безопасности.

8.4.2.7. Изменения, внесенные в справочную информацию по безопасности лекарственного препарата.

8.4.2.8. Оценка количества пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата:

а) общее количество пациентов, подвергшихся воздействию в клинических исследованиях;

б) общее количество пациентов, подвергшихся воздействию по данным применения на рынке.

8.4.2.9. Обобщенные табличные данные:

а) справочная информация;

б) обобщенная информация по серьезным нежелательным реакциям, выявленным в ходе клинических исследований;

в) обобщенная информация по данным пострегистрационного применения;

8.4.2.10. Резюме важных данных, полученных в ходе клинических исследований за отчетный период:

а) завершенные клинические исследования;

б) продолжающиеся клинические исследования;

в) длительный последующий мониторинг;

г) иное терапевтическое применение лекарственного препарата;

д) новые данные по безопасности в отношении назначения фиксированных комбинаций.

8.4.2.11. Данные неинтервенционных исследований.

8.4.2.12. Данные других клинических исследований и из других источников.

8.4.2.13. Данные доклинических исследований.

8.4.2.14. Литература.

8.4.2.15. Другие периодические обновляемые отчеты.

8.4.2.16. Недостаточная терапевтическая эффективность в контролируемых клинических исследованиях.

8.4.2.17. Важная информация, полученная после завершения подготовки ПООБ.

8.4.2.18. Обзор сигналов: новые, рассматриваемые и завершенные.

8.4.2.19. Сигналы и оценка риска:

а) обобщающая информация по проблемам по безопасности;

б) оценка сигнала;

в) оценка рисков и новой информации;

г) характеристика рисков;

д) эффективность мер минимизации риска (если применимо).

8.4.2.20. Оценка пользы:

а) важная базисная информация по эффективности в ходе клинических испытаний и применения в медицинской практике;

б) новая выявленная информация по эффективности в ходе клинических испытаний и применения в медицинской практике;

в) характеристика пользы.

8.4.2.21. Интегрированный анализ соотношения польза-риск по одобренным показаниям:

а) контекст соотношения польза-риск – медицинская потребность и важные альтернативы;

б) оценка процедуры анализа соотношения польза-риск.

8.4.2.22. Заключение и действия.

8.4.2.23. Приложения к ПООБ.

8.4.3. Титульный лист.

На титульном листе должно быть указание номера отчета (отчеты должны иметь последовательную нумерацию), наименование лекарственного препарата, международную дату регистрации, отчетный период (либо указание на внеочередной порядок подачи по запросу уполномоченного органа государства-члена), дату составления отчета, данные держателя регистрационного удостоверения и указание о конфиденциальности информации, включенной в ПООБ. Титульный лист должен быть заверен подписью.

8.4.4. Краткое изложение основного содержания.

Целью краткого изложения содержания является краткое представление в обобщенном виде содержания и наиболее важной информации, составляющей периодический обновляемый отчет по безопасности. Данный раздел должен включать следующую информацию:

а) введение, указание номера отчета и отчетного периода;

б) наименование лекарственного препарата, фармакотерапевтичский класс, механизм действия, показания к применению, форма выпуска, доза, способ введения;

в) оценка кумулятивного воздействия в ходе клинических исследований;

г) оценка интервала пострегистрационного применения и кумулятивного воздействия за этот период;

д) число стран, на территории которых разрешено применение лекарственного препарата;

е) обобщенная информация по оценке соотношения польза-риск;

ж) принятые и предлагаемые действия, связанные с аспектами профиля безопасности, включая существенные изменения в брошюру исследователя на этапе клинических исследований и в ОХЛП на пострегистрационном этапе, либо иные меры минимизации риска;

з) заключения.

8.4.5. Раздел краткого изложения содержания отчета должен сопровождаться таблицей содержания периодического обновляемого отчета по безопасности.

8.5. Требования к содержанию каждой части ПООБ.

8.5.1. Раздел ПООБ «Введение».

Введение должно содержать следующую информацию:

а) международная дата регистрации, отчетный период и порядковый номер отчета;

б) наименование лекарственного препарата, фармакотерапевтичский класс, механизм действия, показания к применению, форма выпуска, доза, способ введения;

в) краткое описание популяций, которые получают лечение с назначением лекарственного препарата или были включены в клинические исследования;

г) краткое описание и разъяснение любой имеющей отношение к требуемой информации в ПООБ, которая не была включена в подаваемый ПООБ.

8.5.2 Раздел ПООБ «Регистрационный статус в мире».

В данном разделе ПООБ должна быть представлена краткая обзорная информация, включающая даты первичных регистраций в странах мира, одобренные показания к применению, зарегистрированные формы выпуска и дозировки с указанием действующих на дату подготовки ПООБ регистраций.

8.5.3. Раздел ПООБ «Меры, принятые за отчетный период, в связи с данными по безопасности».

В разделе представляется описание существенных мер, принятых за отчетный период, как в отношении продолжающихся клинических

исследований (испытаний), так и пострегистрационного применения, со стороны уполномоченных органов государств-членов, держателя регистрационного удостоверения, спонсора клинических исследований, комитета по мониторингу и оценке данных, комитета по этике на основании данных по безопасности, которые:

а) оказали существенное влияние на соотношение польза-риск зарегистрированного лекарственного препарата; и (или)

б) оказали влияние на проведение конкретного клинического исследования(-ий) или в целом на программу клинической разработки лекарственного препарата.

В разделе должны быть указаны основания для принятия данных мер и при необходимости дополнительная информация, если таковые доступны.

8.5.3.1. Меры, принятые в отношении исследуемого лекарственного препарата могут включать:

а) отказ в выдаче разрешения на проведение клинического исследования (испытания) по аспектам безопасности или этическим вопросам;

б) частичная или полная приостановка клинического исследования (испытания) либо полная остановка клиническая исследования (испытания) ранее планируемого срока по причине выявленных данных по безопасности или недостаточной терапевтической эффективности;

в) отзыв исследуемого лекарственного препарата или препарата сравнения;

г) отказ в получении разрешения на применение по показанию, исследуемому в ходе клинического исследования, включая добровольный отзыв подачи заявления на регистрацию;

д) введение мер минимизации риска, включая:

- изменения в протокол исследования (испытания), обусловленные данными по безопасности или эффективности (такие, как изменение режима дозирования, изменения критериев включения или невключения, введение дополнительных мер по мониторингу субъектов исследования, ограничение продолжительности исследования);

- ограничения исследуемой популяции или показаний к применению:

- изменения информированного согласия, связанные с аспектами профиля безопасности;

- изменения состава;

- дополнительное требование уполномоченных органов государств-членов по особому порядку представления информации по безопасности лекарственного препарата;

- специальное информирование врачей-исследователей или медицинских работников; и

- планирование проведения новых исследований по оценке аспектов профиля безопасности.

8.5.3.2. Меры, принятые в отношении зарегистрированного лекарственного препарата включают:

а) отказ в продлении действия регистрационного удостоверения;

б) приостановка или отзыв регистрационного удостоверения;

в) введение плана минимизации риска, включая:

- существенные ограничения в распространении или введение иных мер минимизации риска;

- существенные изменения ОХЛП, которые могут повлиять на программу разработки, включая ограничения показаний к назначению или групп пациентов, которым назначается лекарственный препарат;

- специальное информирование медицинских работников; и

- требование по проведению пострегистрационного исследования со стороны уполномоченных органов государств-членов.

8.5.4 Раздел ПООБ «Изменения, внесенные в справочную информацию по безопасности лекарственного препарата».

В разделе перечисляется информация обо всех существенных изменениях, внесенных в справочную информацию по безопасности лекарственного препарата за отчетный период. Данные существенные изменения включают изменения в разделы противопоказаний, предостережений, особых указаний, дополнение информацией о серьезных нежелательных реакциях, нежелательных реакциях, представляющих особый интерес, реакциях взаимодействия; важные данные продолжающихся и завершенных клинических исследований (испытаний); важные данные доклинических исследований (например, изучение канцерогенности). Информация по данным изменениям должна быть представлена в соответствующих разделах ПООБ. В приложении к ПООБ должна прилагаться версия справочной информации по безопасности лекарственного препарата с соответствующими изменениями.

Держатель регистрационного удостоверения также представляет информацию о внесенных и находящихся на этапе внесения изменениях в ОХЛП на основании обновленной версии основной информации по безопасности держателя регистрационного удостоверения с представлением ее в приложении.

8.5.5. Раздел ПООБ «Оценка количества пациентов, подвергшихся воздействию».

ПООБ должен содержать точную оценку количества пациентов, которые подверглись воздействию лекарственного препарата, включая все данные в отношении объема продаж и количества назначений. Данная

оценка должна сопровождаться качественным и количественным анализом применения в реальной медицинской практике с указанием того, каким образом это может отличаться от одобренного применения, основываясь на всех данных доступных держателю регистрационного удостоверения и результатах наблюдательных исследований по оценке использования лекарственного препарата.

В данном разделе должна быть представлена оценка объема и характеристики популяции, подвергшейся воздействию лекарственного препарата, включая краткое описание используемого для оценки метода и указания недостатков используемого метода.

Согласующиеся методы по оценке воздействия на субъекта или пациента должны использоваться во всех разделах ПООБ для одного лекарственного препарата. Если уместным является замена используемого метода оценки, оба метода и расчеты по ним должны быть представлены в ПООБ с объяснением замены.

8.5.5.1. Подраздел ПООБ «Общее количество пациентов, подвергшихся воздействию в клинических исследованиях».

Данный раздел ПООБ должен содержать следующую информацию по пациентам, включенным в клинические исследования (рекомендуется табличный формат):

а) кумулятивное число субъектов исследования, включенных в продолжающиеся и завершенные клинические исследования (испытания) и подвергшихся воздействию исследуемого лекарственного препарата, плацебо, и (или) активного препарата сравнения от международной даты одобрения разрабатываемого лекарственного препарата. Может признаваться, что для лекарственных препаратов, длительное время находящихся в обращении, детальная информация может не быть доступна;

б) более детальная кумулятивная информация по субъектам исследования, подвергшимся воздействию, при наличии (например, сгруппированная по возрасту, полу, расовой принадлежности по всей программе разработки);

в) важные различия между исследованиями (испытаниями) в отношении назначаемых доз, путей введения, подгрупп пациентов;

г) в случае, если клинические исследования (испытания) проводились на особых группах пациентов (например, беременные женщины, пациенты с нарушениями функции почек, печени, сердечно-сосудистой системы; пациенты с клинически значимым генетическим полиморфизмом), должны быть представлены данные по воздействию;

д) при наличии существенных различий по времени воздействия между субъектами, рандомизированными на получение исследуемого лекарственного препарата или препарата(-ов) сравнения, или несоответствий по продолжительности воздействия между клиническими исследованиями (испытаниями), необходимо сделать оценку воздействия в выражении субъект-время (пациенто-дни, -месяцы или –годы);

е) данные по воздействию исследуемого препарата на здоровых добровольцев может иметь меньшую значимость для оценки профиля безопасности лекарственного средства в целом, в зависимости от типа наблюдаемых нежелательных реакций, в особенности, когда пациенты подвергаются воздействию единичной дозы. Подобные данные должны быть представлены отдельно с пояснениями в случае необходимости;

ж) в случае, если в обобщенной информации по нежелательным реакциям, выявленным в ходе клинических исследований (испытаний), указаны серьезные нежелательные реакции, должно быть сделано соответствующее указание по оценке воздействия на пациента, когда это возможно;

з) для определенных особо важных клинических исследований (испытаний) демографическая характеристика пациентов должна быть представлена отдельно.

8.5.5.2. Подраздел ПООБ «Общее количество пациентов, подвергшихся воздействию, по данным применения на рынке».

В случаях, когда это возможно, должна быть представлена отдельная оценка по кумулятивному воздействию (начиная от международной даты регистрации) и воздействию за определенный интервал (от даты окончания сбора данных по предшествующему ПООБ). В разделе должна быть представлена оценка по количеству пациентов, подвергшихся воздействию и методу(-ам), с помощью которых выполнялось определение и оценка. Должно быть представлено обоснование, если выполнение расчета числа пациентов, подвергшихся воздействию, невозможно осуществить. Если невозможно выполнить оценку числа пациентов, должны быть представлены альтернативные варианты оценки с указанием метода (-ов) их выполнения. Примером альтернативного показателя оценки воздействия является показатель пациенто-дней и число назначений (выписываний). Только в тех случаях, когда данные показатели недоступны, может быть использована оценка объема продаж, выраженная в весовых единицах или дозах. Может быть применена концепция установленной суточной дозы (DDD)для получения данных по воздействию на пациентов.

Данные по воздействию должны быть приведены по следующим категориям использования лекарственного препарата:

8.5.5.2.1. Пострегистрационное применение (за исключением клинических исследований).

Должна быть представлена общая оценка. В дополнение данные должны быть представлены с разбивкой по полу, возрасту, показаниям,

дозам, формам выпуска и регионам, где это применимо. В зависимости от лекарственного препарата, иные переменные могут быть приведены, как значимые, например число выполненных вакцинаций, способ введения и продолжительность лечения.

В случае, если была выявлена серия сообщений о нежелательных реакциях, предполагающая наличие сигнала, должны быть представлены данные по воздействию внутри соответствующей подгруппы, если это возможно.

8.5.5.2.2. Пострегистрационное применение у особых популяционных групп.

В случае, если на пострегистрационном этапе лекарственный препарат используется у особых популяционных групп, должна быть представлена доступная информация в отношении кумулятивного числа пациентов, подвергшихся воздействию, и используемый метод расчета. Источники этих данных могут включать неинтервенционные исследования, разработанные непосредственно для получения данных по особым популяционным подгруппам, включая регистры. Популяции, включаемые в оценку по данному разделу включают, но не ограничиваются следующими:

а) педиатрическая популяция;

б) популяция пожилого возраста;

в) женщины в период беременности и кормления;

г) пациенты с нарушениями функции печени и (или) почек;

д) пациенты с иной важной сопутствующей патологией;

е) пациенты, степень тяжести заболевания которых отлична от исследуемой в ходе клинических исследований;

ж) подпопуляции с носительством генетического полиморфизма(-ов);

з) пациенты с иной расовой или этнической принадлежностью.

8.5.5.2.3. Особенности применения лекарственного препарата.

В случае, если держателю регистрационного удостоверения становится известна информация об определенных особенностях применения лекарственного препарата, должно быть приведено описание данных особенностей и сделана соответствующая оценка и интерпретация данных по безопасности. К числу таких особенностей относится, в частности, применение в медицинской практике по показаниям, не включенным в число одобренных. Если имеются соответствующие данные, держатель регистрационного удостоверения может сделать комментарий в отношении того, насколько данное применение поддерживается клиническими протоколами, доказательной базой клинических исследований, либо обусловлено отсутствием в целом зарегистрированных альтернатив. Должна быть представлена количественная оценка по объему данного применения, если подобные данные имеются.

8.5.6. Раздел ПООБ «Обобщенные табличные данные».

Целью данного раздела ПООБ является представление данных по нежелательным реакциям и явлениям, выявленным в ходе клинических исследований в форме обобщенных табличных данных. На усмотрение держателя регистрационного удостоверения может быть приведено графическое отображение определенных аспектов данных с целью облегчения восприятия и понимания.

Отнесение к числу серьезных нежелательных реакций в обобщенных табличных данных должно соответствовать отнесению, сделанному по результатам оценки индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях с использованием критериев серьезности,

установленных законодательством. Оценка серьезности не должна изменяться при подготовке данных для включения в ПООБ.

8.5.6.1. Подраздел ПООБ «Справочная информация».

В данном подразделе указывается версия терминологического классификатора, используемого для анализа нежелательных явлений и реакций.

8.5.6.2. Подраздел ПООБ «Обобщенные табличные данные по серьезным явлениям, выявленным в ходе клинических исследований (испытаний)».

В данном подразделе ПООБ должно быть приведено обоснование по приложению, которое включает кумулятивные обобщенные табличные данные по серьезным нежелательным явлениям, которые были выявлены в ходе клинических исследований (испытаний), организованных держателем регистрационного удостоверения, начиная от международной даты одобрения разрабатываемого лекарственного препарата до даты окончания сбора данных по текущему ПООБ. Держателем регистрационного удостоверения должны быть сделаны объяснения всех исключаемых данных (например, данные по результатам клинического исследования (испытания) могут быть недоступны на протяжении нескольких лет). Данные в табличной форме должны быть сгруппированы в соответствии с классификационным отнесением нежелательных реакций по органо-системным классам для исследуемого лекарственного препарата, а также для препаратов сравнения (активных и плацебо). Когда это является целесообразным, данные должны быть представлены в группированном виде по клиническим исследованиям (испытаниям), показаниям, путям введения и иным переменным.

Должны быть рассмотрены следующие аспекты:

а) Представление оценки причинно-следственной связи по редким нежелательным реакциям. Следует представлять данные по всем серьезным нежелательным явлением и для исследуемого лекарственного препарата, и для препаратов сравнения и плацебо с тем, чтобы была возможность сделать групповое сравнение, в том числе, в отношении частоты. Полезным является представление данных с отражением взаимосвязи назначаемой дозы и частоты.

б) Обобщенные табличные данные должны включать как ослепленные, так и разослепленные данные по серьезным нежелательным явлениям в клинических исследованиях. Разослепленные данные могут быть представлены по результатам завершенных клинических исследований и отдельным индивидуальным случаям, которые были разослеплены по определенным причинам, например по аспектам безопасности или выполнения требований незамедлительного репортирования. Спонсоры клинического исследования (испытания) и держатели регистрационных удостоверений не выполняют разослепление непосредственно в связи с подготовкой ПООБ.

в) Определенные нежелательные реакции могут быть исключены из обобщающей информации, но все подобные исключения должны обосновываться в отчете. Например, нежелательные реакции, которые были определены в протоколе как исключающиеся из процедуры незамедлительного репортирования и только включаемые в общую базу данных по причине того, что они являются присущими целевой популяции, или совпадают с конечными точками.

8.5.6.3. Подраздел ПООБ «Обобщенные табличные данные по данным пострегистрационного применения».

В данном разделе ПООБ представляется обоснование по приложению, включающему в табличной форме обобщающие данные по

нежелательным реакциям кумулятивно за весь период и за отчетный период, от даты международной регистрации лекарственного препарата до даты окончания сбора данных, Включаются сведения о нежелательных реакциях, полученных в ходе неинтервенционных исследований и спонтанного репортирования, включая данные от медицинских и фармацевтических работников, потребителей, пациентов, уполномоченных органов государств-членов и данных, опубликованных в медицинской литературе. Серьезные и несерьезные нежелательные реакции должны быть представлены в отдельных таблицах. В таблице данные должны быть распределены согласно классификации по органо-функциональным классам. По особо важным аспектам профиля безопасности могут быть представлены отдельные таблицы нежелательных реакций с группированием данных по показаниям, способу введения и иным параметрам.

8.5.7. Раздел ПООБ «Резюме важных данных, полученных в ходе клинических исследований (испытаний) за отчетный период».

Держатель регистрационного удостоверения должен представить в приложении перечисление организованных им интервенционных клинических исследований с целью возможности идентификации, характеристики и количественной оценки уровня рисков, подтверждения профиля безопасности лекарственного препарата или оценки эффективности мер минимизации риска, которые были завершены или продолжают выполняться в отчетный период.

Если это представляется возможным, данные следует разбить на категории по половому и возрастному признаку (в особенности взрослые по сравнению с детской популяцией), показаниям, режимам дозирования и регионам.

Сигналы, выявленные в ходе клинических исследований, должны быть представлены в табличной форме в разделе 15 ПООБ («Обзор по сигналам: новые, находящиеся в работе или завершенные»). Для сигналов делается оценка, являются ли данные сигналы потенциальными или идентифицированными рисками, риск должен быть оценен и характеризован в разделе 16.3 ПООБ («Оценка рисков и новой информации») и 16.4 («Характеристика рисков»), соответственно.

В данном разделе ПООБ должна быть представлена обобщающая информация по клинически важным данным по эффективности и безопасности, полученным из следующих источников за отчетный период:

8.5.7.1. Подраздел «Завершенные клинические исследования».

Данный подраздел ПООБ должен представлять краткую информацию по клинически важным данным по эффективности и безопасности, полученным в результате завершенных за отчетный период клинических исследований (испытаний). Данная информация должна быть представлена в сжатом виде или в форме синопсиса. Он может включать информацию, которая подтверждает или опровергает ранее идентифицированные сигналы по безопасности, а также доказательства по новым сигналам по безопасности.

8.5.7.2. Подраздел ПООБ «Продолжающиеся клинические исследования (испытания)».

В случае, если держателю регистрационного удостоверения становится известна какая-либо клинически важная информация, которая была получена в ходе продолжающихся клинических исследований (например, выявленная в ходе промежуточного анализа безопасности либо в результате разослепления выявленных серьезных нежелательных явлений), в данном разделе должна быть кратко изложена информация по выявленной новой информации по безопасности. Этот раздел также может

включать информацию, которая подтверждает или опровергает ранее идентифицированные сигналы по безопасности, а также доказательства по новым сигналам по безопасности.

8.5.7.3. Подраздел ПООБ «Длительное последующее наблюдение».

В тех случаях, когда имеются данные по длительному последующему наблюдению пациентов, включенных в клинические исследования (испытания), в разделе приводится информация по полученным в результате длительного последующего наблюдения значимым с точки зрения профиля безопасности данным.

8.5.7.4. Подраздел ПООБ «Иное терапевтическое применение лекарственных препаратов».

Данный подраздел ПООБ должен включать клинически важную информацию по безопасности, полученную в результате других программ, проведенных держателем регистрационного удостоверения, по специальным протоколам (например, программы расширенного доступа, программы использования в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, индивидуального доступа и иные).

8.5.7.5. Подраздел ПООБ «Новые данные по безопасности в отношении назначения фиксированных комбинаций».

В случае, если иное не определено уполномоченными органами государств-членов, следующие данные должны быть представлены в отношении комбинированной терапии:

а) В случае, если лекарственный препарат также одобрен для назначения в качестве компонента фиксированной лекарственной терапии или многокомпонентного режима лекарственной терапии, в разделе должны быть обобщены важные данные по безопасности применения комбинированной терапии.

б) В случае, если лекарственный препарат является комбинированным лекарственным препаратом, данный раздел должен обобщать важную информацию по безопасности по каждому из индивидуальных компонентов.

8.5.8. Раздел ПООБ «Данные неинтервенционных исследований».

В данном разделе обобщается соответствующая информация по безопасности или данные об их влиянии на оценку соотношения польза-риск, полученная по результатам неинтервенционных клинических исследований (например, обсервационных исследований, эпидемиологических исследований, регистров, программ активного мониторинга), организованных держателем регистрационного удостоверения, которая стала доступна в отчетный период. Раздел должен включать данные, имеющие отношение к аспектам профиля безопасности, полученные по результатам исследований по оценке использования лекарственного препарата.

Держатель регистрационного удостоверения должен включать в приложение к отчету перечень всех неинтервенционных исследований (испытаний), организованных держателем регистрационного удостоверения, выполненных с целью выявления, характеристики и количественной оценки вызывающих опасения аспектов профиля безопасности, подтверждения профиля безопасности лекарственного препарата или оценки эффективности мер минимизации риска, которые были выполнены или выполняются на протяжении отчетного периода (например, пострегистрационные исследования безопасности).

Отчеты о стадии выполнения или итоговые отчеты, которые были подготовлены на протяжении отчетного периода, должны включаться в приложение к ПООБ.

8.5.9. Раздел ПООБ «Данные других клинических исследований и из других источников».

В разделе должна быть обобщена информация, имеющая отношение к оценке соотношения польза-риск лекарственного препарата и полученная по результатам иных клинических исследований либо полученная из иных источников, к которым имелся доступ у держателя регистрационного удостоверения, за отчетный период (например, результаты мета-анализов рандомизированных клинических исследований, данные по безопасности партнеров по разработке лекарственного препарата и иные).

8.5.10. Раздел ПООБ «Данные доклинических исследований».

В разделе представляется обобщенная информация по значимым в отношении профиля безопасности данным, полученным в результате доклинических исследований *in vivo* и *in vitro* (например, исследования канцерогенности, репродуктивной токсичности или иммунотоксичности), выполняемых или завершенных в отчетный период. Оценка влияние полученных данных на профиль безопасности должна быть представлена в разделе 16 («Сигнал и оценка риска») и разделе 18 («Интегрированный анализ соотношения польза-риск по одобренным показаниям») ПООБ.

8.5.11. Раздел ПООБ «Литература».

Раздел включает обобщение полученных новых и значимых данных по безопасности, которые были опубликованы в прошедшей экспертную оценку научной литературе, либо были получены из неопубликованных монографий, которые имеют отношение к лекарственному препарату и стали доступны держателю регистрационного удостоверения в отчетный период.

Литературный поиск для подготовки ПООБ должен быть шире, чем осуществляемый с целью поиска индивидуальных сообщений о

нежелательных реакциях, поскольку должен включать также исследования, в ходе которых были оценены исходы с точки зрения безопасности в группах субъектов исследования.

Особые аспекты профиля безопасности, которые должны включаться в поиск, но которые могут не быть выявлены при его осуществлении с целью получения данных по индивидуальным случаям нежелательных реакций, включают:

а) исходы беременности (включая прерывание), которые не сопровождаются нежелательными последствиями;

б) применение в педиатрической популяции;

в) применение по программам использования в связи с исключительными обстоятельствами из соображений сострадания, персонализированным программам назначения;

г) отсутствие эффективности;

д) асимптоматическая передозировка, несоответствующее и неправильное применение;

е) медицинские ошибки, не сопровождавшиеся развитием нежелательных явлений;

ж) важные результаты доклинических исследований.

В случае, если это применимо, в разделе должна быть рассмотрена информация по другим активным веществам данной группы.

8.5.12. Раздел ПООБ «Другие периодические обновляемые отчеты».

Данный раздел ПООБ применим только в тех определенных случаях, когда по договоренности с уполномоченными органами государств-членов держателем регистрационного удостоверения готовится более одного ПООБ на лекарственный препарат: в случае фиксированной комбинации, лекарственного препарата с множественными показаниями и (или) формами выпуска. В целом держатель регистрационного

удостоверения готовит один ПООБ на одно действующее вещество (за исключением случает, если иное не требуется уполномоченными органами государств-членов); в случае если подготовлено несколько ПООБ для одного лекарственного препарата, в данном разделе должны быть обобщены значимые данные по безопасности из других ПООБ, если она не представлена в иных разделах данного ПООБ.

В случае наличия доступа, на основании контрактных договоренностей, держатель регистрационного удостоверения должен представить в обобщенном виде значимые данные по безопасности, полученные в представляемых в ПООБ за отчетный период другими сторонами (например, спонсорами или иными партнерами).

8.5.13. Раздел ПООБ «Недостаточная терапевтическая эффективность в контролируемых клинических исследованиях».

Данные, полученные в ходе клинических исследований, которые могут свидетельствовать о недостаточной терапевтической эффективности, либо недостаточной терапевтической эффективности в отношении принятой терапии, для лекарственных препаратов, используемых для лечения и профилактики серьезных и жизнеугрожающих заболеваний, эти данные могут свидетельствовать о значительном риске для целевой популяции и должны быть проанализированы и обобщены в данном разделе ПООБ.

В случае, если это применимо к оценке соотношения польза-риск, данные клинических исследований, демонстрирующие недостаточную терапевтическую лекарственных препаратов, не предназначенных для лечения жизнеугрожающей патологии, должны также быть проанализированы в данном разделе.

8.5.14. Раздел ПООБ «Важная информация, полученная после завершения подготовки ПООБ».

В разделе обобщаются потенциально важные данные по безопасности и эффективности, которые были получены после даты окончания сбора данных, но в период подготовки ПООБ. Примеры включают данные клинически значимых новых публикаций, важные данные последующего наблюдения, клинически важные токсикологические данные, а также все действия держателя регистрационного удостоверения, комитетов по оценке данных, уполномоченных органов государств-членов, предпринятые в связи с аспектами профиля безопасности. Новые индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях не должны включаться в раздел, за исключением случаев, когда они могут представлять важный показательный случай (например, первый случай развития важного нежелательного явления) или важный сигнал по безопасности.

Данные раздела должны быть учтены при оценке риска и новой информации.

8.5.15. Раздел ПООБ «Обзор сигналов: новые, рассматриваемые и завершенные».

Целью данного раздела является представление исчерпывающего обзора выявленных сигналов, сигналов на этапе оценки и прошедших оценку за отчетный период.

Держателем регистрационного удостоверения должно быть представлено краткое описание метода, который используется для выявления сигналов, а также источники данных для выявления сигналов.

К новым выявленным сигналам относятся сигналы, которые были выявлены за отчетный период. К рассматриваемым сигналам относят сигналы, которые находились на этапе оценки на дату окончания сбора данных. К завершенным относят сигналы, оценка которых была завершена за отчетный период. Сигналы, которые являются одновременно и новыми

и завершенными за отчетный период должны быть отнесены в раздел завершенных сигналов.

Раздел должен включать данные по рассматриваемым и завершенным за отчетный период сигналам, приведенные в табличной форме. Таблица прилагается к отчету в форме приложения. На усмотрение держателя регистрационного удостоверения, данная информация может также включать кумулятивные данные по сигналам, включая ранее завершенные сигналы, при этом должна быть указана дата, от которой выполнено обобщение по сигналам.

Детальная оценка сигналов включается в разделы ПООБ 16.2 («Оценка сигнала») и 16.3 («Оценка рисков и новой информации»).

8.5.16. Раздел ПООБ «Сигналы и оценка риска».

8.5.16.1. Подраздел ПООБ «Обобщенная информация по проблемам по безопасности».

8.5.16.1.1. Целью подраздела является представление базисной обобщающей информации по важным аспектам профиля безопасности, представляющим проблемы по безопасности, с указанием по каждой проблеме по безопасности какая новая информация и оценка по данным аспектам может быть сделана. При определении важности каждого из аспектов риска следует рассмотреть следующие факторы:

а) серьезность риска с медицинской точки зрения, включая влияние на индивидуальное состояние пациентов;

б) частота, предсказуемость, предотвратимость и обратимость;

в) потенциальное влияние на общественное здоровье (частота в популяции; размер популяции, подвергшийся воздействию); и

г) общественное приятие риска в случаях возможности влияния на общественное здоровье (например, отказ от программы вакцинации).

8.5.16.1.2. Обобщающая информация должна представлять имеющиеся сведения по лекарственному препарату от начала отчетного периода ПООБ и отражать:

а) важные идентифицированные риски;

б) важные потенциальные риски;

в) важную отсутствующую информацию.

8.5.16.1.3. Для лекарственных препаратов, имеющих спецификацию по безопасности, информация, включаемая а данный подраздел, должна совпадать с обобщающей информацией, представленной в текущей версии спецификации по безопасности на момент начала отчетного периода ПООБ.

Для лекарственных препаратов, не имеющих спецификацию по безопасности, данный подраздел должен представлять информацию по важным идентифицированным, потенциальным рискам и важной отсутствующей информации, связанной с применением лекарственного препарата на основании данных до- и пострегистрационного периода. Примеры могут включать следующую информацию:

а) важные нежелательные реакции;

б) взаимодействия с другими лекарственными препаратами;

в) выявленные медицинские ошибки или промахи, в случаях, не сопровождавшихся развитием нежелательных реакций;

г) взаимодействия с продуктами питания или иными веществами;

д) результаты воздействия при выполнении профессиональной деятельности;

е) классовые фармакологические эффекты.

Обобщение по важной отсутствующей информации должно оценить критичность пробелов в имеющихся знаниях по определенным аспектам профиля безопасности для целевых популяций.

8.5.16.2. Подраздел ПООБ «Оценка сигнала».

8.5.16.2.1. Информация, представляемая в подразделе, должна обобщать результаты оценки сигналов по безопасности, которая была завершена в отчетный период; могут быть две основных категории:

а) сигналы, которые по результатам оценки могут быть отнесены к категории потенциальных или идентифицируемых рисков, включая отсутствие терапевтической эффективности. Данные завершенные сигналы обсуждаются в разделе 16.3 ПООБ («Оценка рисков и новой информации»);

б) сигналы, которые по результатам оценки были отклонены как ложные сигналы на основании научной оценки имеющейся на момент проведения процедуры информации. По данной категории сигналов должно быть представлено описание каждого сигнала с целью обоснования его отклонения от категории сигнала. Данное описание может быть включено в основной текст ПООБ или в приложение к отчету.

8.5.16.2.2. Для сигналов, по которым была завершена процедура оценки за отчетный период, рекомендуется соблюдение соответствия между объемом и детализацией данных по оценке сигнала и значимостью данного аспекта профиля безопасности для общественного здоровья, а также степенью достаточности доказательной базы. Данная информация должна включать следующие аспекты:

а) источник или побудительный момент формирования сигнала;

б) обоснование, имеющее отношение к оценке;

в) методы оценки, включая источники данных, критерии поиска или аналитические подходы;

г) результаты: обобщенная информация по критическому анализу данных, рассматриваемых при оценке сигнала;

д) обсуждение;

е) заключение, включая предлагаемые действия.

8.5.16.3. Подраздел ПООБ «Оценка рисков и новой информации».

Держатель регистрационного удостоверения должен представить критическую оценку новой информации за отчетный период в отношении новых или ранее выявленных рисков (важную или иную).

Данный подраздел ПООБ должен содержать описание и оценку всех рисков, выявленных за отчетный период, а также оценку влияния новых данных на ранее выявленные риски. В раздел не включается обобщающая или повторяющаяся информация, включенная в другие разделы ПООБ, но представляется интерпретация и оценка новой информации применительно к характеристике профиля риска.

Новая информация должна быть представлена по следующим разделам:

а) новые потенциальные риски;

б) новые идентифицированные риски;

в) новая информация по ранее выявленным рискам (потенциальным и идентифицированным);

г) обновление по важной отсутствующей информации.

Представляется краткое описание важных рисков. Для рисков, относимых к иным и не относимых к «важным» рискам, по которым была получена новая информация за отчетный период, уровень детализации должен соответствовать имеющейся доказательной базе по данному риску и значимости его влияния на общественное здоровье.

Вся новая информация по влиянию лекарственного препарата на популяцию либо данные по ранее отсутствующей информации должны быть критически оценены. Указывается, какие из аспектов профилей безопасности, вызывающих опасения, и неясных аспектов профиля безопасности, остались невыясненными.

8.5.16.4. Подраздел ПООБ «Характеристика рисков».

В подразделе дается характеристика важных идентифицированных рисков и важных потенциальных рисков на основании кумулятивных данных (в том числе не ограничиваемых отчетным периодом) и описывается важная отсутствующая информация.

8.5.16.4.1. В случае, когда это применимо, принимая во внимание источник данных, информация по рискам должна включать следующее:

а) частота;

б) число выявленных случаев (нумератор); точность оценки, принимая во внимание источник данных;

в) объем назначений (деноминатор), выраженное как число пациентов, пациенто-месяцев(-лет) и т.д.; точность оценки;

г) оценка относительного риска и точность оценки;

д) оценка абсолютного риска и точность оценки;

е) влияние на пациента (влияние на симптомы, качество жизни);

ж) влияние на общественное здоровье;

з) факторы риска (например, индивидуальные факторы риска (рассматривается возраст, беременность, период лактации, нарушение функции печени или почек, значимая сопутствующая патология, степень тяжести заболеваний, генетический полиморфизм, расовая и (или) этническая принадлежность), доза);

и) продолжительность лечения, период риска;

к) предотвратимость (оценивается предсказуемость, возможность мониторировать состояние по индикаторным симптомам или лабораторным параметрам);

л) обратимость;

м) потенциальный механизм;

н) уровень доказательности и неопределенности, включая анализ противоречащих фактов при их наличии.

8.5.16.4.2. При подготовке ПООБ для лекарственных препаратов с несколькими показаниями, формами выпуска или способами введения, в случае наличия существенных различий по идентифицированным и потенциальным рискам, может быть обоснованным представление данных по рискам раздельно по показаниям, формам выпуска или способам введения. Могут быть представлены следующие разделы:

а) риски, характерные для действующего вещества;

б) риски, характерные для определенных форм выпуска или способов введения (включая воздействие при выполнении профессиональной деятельности);

в) риски, характерные для определенных популяций;

г) риски, связанные с применением без назначения врача (для действующих веществ, которые представлены в формах, отпускаемых по рецепту и без рецепта);

д) проблемы по безопасности, связанные с отсутствующей информацией.

8.5.16.5. Подраздел ПООБ «Эффективность мер минимизации риска (если применимо)».

Меры минимизации риска включают в себя действия, направленные на предотвращение нежелательных реакций, связанных с воздействием лекарственного препарата, либо снижение степени их тяжести при возникновении. Целью деятельности по минимизации риска является снижение вероятности развития или степени тяжести нежелательных лекарственных реакций. Меры минимизации риска включают рутинные меры минимизации риска (например, изменения в ОХЛП) или дополнительные меры минимизации риска (например, прямое

информирование специалистов системы здравоохранении или образовательные материалы).

В подразделе должны быть представлены результаты оценки эффективности мер минимизации риска. В обобщенном виде представляется соответствующая информация по эффективности и (или) ограничениям конкретных мер минимизации риска по важным идентифицированным рискам, которая была получена за отчетный период. Результаты оценки за отчетный период представляются в приложении к отчету.

8.5.17. Раздел ПООБ «Оценка пользы».

8.5.17.1. Подраздел ПООБ «Важная базисная информация по эффективности в ходе клинических испытаний и применения в медицинской практике».

В подразделе суммируется основная информация по эффективности лекарственного препарата в ходе клинических исследований и эффективность, продемонстрированная при применении в медицинской практике от начала отчетного периода. Данная информация должна иметь отношение к одобренным показаниям к применению.

Для лекарственных препаратов с несколькими показаниями, целевыми популяциями и (или) способами введения польза должна быть охарактеризована в отдельности по каждому фактору.

Для лекарственных препаратов, у которых за отчетный период были выявлены существенные изменения профиля безопасности или эффективности, данный подраздел должен включать достаточную информацию по обоснованию обновленной характеристики пользы лекарственного препарата, отраженной в подразделе ПООБ 17.3 («Характеристика пользы»). Содержание и степень детализации информации, представленной в разделе, может варьироваться по

различным лекарственным препаратам, включая в случаях, когда это применимо, следующие аспекты:

а) эпидемиология и происхождение заболевания;

б) характеристика пользы (например, диагностическое, профилактическое, симптоматическое, болезнь-модифицирующее);

в) важные конечные точки, подтверждающие пользу (например, влияние на смертность, симптоматику, исходы);

г) доказательства эффективности в клинических исследованиях и медицинской практике по сравнению с препаратом сравнения (например, сравнительные клинические исследования с активным контролем, мета-анализы, обсервационные исследования); и

д) тенденции и (или) доказательства пользы по важным популяционным подгруппам (например, возрастным, половым, этническим, по степени тяжести заболевания, генетическому полиморфизму) в случае, если это имеет отношении к оценке соотношения польза-риск.

8.5.17.2. Подраздел ПООБ «Новая выявленная информация по эффективности в ходе клинических исследований и применения в медицинской практике».

Для некоторых лекарственных препаратов за отчетный период может быть получена новая информация по эффективности в клинических исследованиях и медицинской практике, которая должна быть представлена в подразделе. Отдельная информация по доказательной базе в отношении не одобренных показаний применению не включается в раздел, за исключением случаев, когда это имеет отношение к оценке соотношения польза-риск.

Особое внимание в подразделе уделяется вакцинам, антиинфекционным и иным препаратам, для которых изменения

терапевтической среды могут повлиять на соотношение польза-риск с течением времени.

Содержание и степень детализации информации, представляемой в данном разделе, может варьироваться в зависимости от лекарственного препарата; в случае отсутствия новой информации за отчетный период, может быть сделана ссылка на раздел 17.1 («Важная базисная информация по эффективности в клинических исследованиях и медицинской практике»).

8.5.17.3. Подраздел ПООБ «Характеристика пользы».

В подразделе представляется объединенная информация по базисным и новым данным по терапевтической пользе, которые стали известны за отчетный период по одобренным показаниям.

В случае отсутствия новых данных по профилю пользы и отсутствия значительных изменений профиля безопасности, данный подраздел должен содержать ссылку на подраздел 17.1 («Важная базисная эффективность в клинических исследованиях и информация по эффективности в медицинской практике»).

В случае если за отчетный период была получена новая информация по терапевтической пользе и не было значимых изменений профиля безопасности, в разделе кратко приводятся объединенные данные по базисной и новой информации.

В случае наличия существенных изменений профиля безопасности, либо получения новых данных, предполагающих значительно меньший уровень терапевтической пользы по сравнению с изначально продемонстрированным, в разделе должна быть приведена краткая, но критическая оценка доказательной базы по безопасности и эффективности в ходе клинических исследований и медицинской практике, с приведением данных по следующим аспектам:

а) краткое описание доказательного уровня данных по терапевтической пользе; рассматривается сравнительный аспект эффективности, степень выраженности эффекта, правильность статистической обработки, слабые и сильные аспекты методологии, соответствие данных в разных исследованиях (испытаниях);

б) новая информация, поставившая под сомнение суррогатные конечные точки, если таковые использовались;

в) клиническая значимость выраженности терапевтического эффекта;

г) обобщаемость терапевтического эффекта между целевыми подгруппами (например, информация о недостаточности терапевтического эффекта по какой-либо популяционной подгруппе);

д) адекватность характеристики доза-терапевтический ответ;

е) продолжительность эффекта;

ж) сравнительная эффективность; и

з) определение степени, в которой данные по эффективности, полученные в клинических исследованиях, могут быть обобщены с популяцией, в которой применяется лекарственный препарат в медицинской практике.

8.5.18. Раздел ПООБ «Интегрированный анализ соотношения польза-риск по одобренным показаниям».

В разделе держателем регистрационного удостоверения должна быть представлена обобщенная оценка пользы и риска лекарственного препарата при его применении в клинической практике. Представляется критический анализ и объединенная информация по предыдущим разделам в части пользы и риска без дублирования с информацией в разделах 16.3 («Оценка рисков и новой информации») и 17.3 («Характеристика пользы»).

8.5.18.1. Подраздел ПООБ «Контекст соотношения польза-риск – медицинская потребность в лекарственном препарате и важные альтернативы».

В подразделе представляется краткое описание медицинской потребности в лекарственном препарате по одобренным показаниям и суммировано по альтернативам (медикаментозным, хирургическим или иным; включая отсутствие лечения).

8.5.18.2. Подраздел ПООБ «Оценка процедуры анализа соотношения польза-риск».

Соотношение польза-риск имеет различное значение в зависимости от показаний и целевых популяций. Следовательно, для лекарственных препаратов, зарегистрированных по нескольким показаниям, соотношение польза-риск должно быть оценено отдельно по каждому показанию. В случае наличия существенных различий соотношения польза-риск между подгруппами в рамках одного показания, оценка соотношения польза-риск должна быть представлена отдельно и для популяционных подгрупп, если это возможно.

8.5.18.2.1. Основные вопросы в отношении пользы и рисков:

а) Ключевая информация, представленная в предшествующих разделах по пользе и риску, должна быть объединена с целью оценки их соотношения.

б) Оценивается контекст применения лекарственного препарата: излечение, профилактика, диагностика; степень тяжести и серьезность заболевания; целевая популяция (относительно здоровые, хронические заболевания).

в) В отношении пользы оценивается ее характер, клиническая значимость, продолжительность эффекта, обобщаемость, доказательство

эффективности у пациентов, не отвечающих на альтернативное лечение, выраженность эффекта, индивидуальные элементы пользы.

г) В отношении риска оценивается клиническая значимость (например, характер токсичности, серьезность, частота, предсказуемость, предотвратимость, обратимость, влияние на пациента), а также аспекты риска, связанные с применением не по одобренным показаниям, новым показаниям, неправильным применением.

д) При формулировке оценки соотношения польза-риск рассматриваются слабые и сильные стороны, а также неопределенности доказательной базы с описанием их влияния на оценку. Приводится характеристика ограничений выполненной оценки.

8.5.18.2.2. Представляется описание и аргументации используемой методологии для оценки соотношения польза-риск:

а) предположения, рассмотрение, соотнесения, которые подтверждают сделанный вывод по оценке соотношения польза-риск;

б) комментарии в отношении возможности выражения пользы и риска в представленном виде и их сопоставления;

в) если представлена количественная оценка соотношения, включается обобщенное описание методов оценки;

г) экономическая оценка (например, стоимость-эффективность) не должна рассматриваться при оценке соотношения польза-риск.

8.5.19. Раздел ПООБ «Заключение и действия».

Заключительный раздел ПООБ должен содержать заключение о влиянии всей новой информации, выявленной в отчетный период, на общую оценку соотношения польза-риск по каждому одобренному показанию, а также подгруппам пациентам, в случаях, когда это применимо.

Основываясь на оценке кумулятивных данных по безопасности и анализу соотношения польза-риск, держатель регистрационного удостоверения должен оценить необходимость внесения изменений в информацию о лекарственном препарате и предложить контекст соответствующих изменений.

Заключение должно включать предварительные предложения по оптимизации или дальнейшей оценки соотношения польза-риск с целью их последующего обсуждения с соответствующими уполномоченными органами государств-членов. Данные предложения могут включать меры минимизации риска.

Для лекарственных препаратов, имеющих план по фармаконадзору и минимизации риска предложения должны быть включены в план по фармаконадзору и план минимизации риска.

8.5.20. Раздел ПООБ «Приложения к ПООБ».

ПООБ должен включать следующие приложения:

а) справочная информация;

б) Кумулятивные обобщающие табличные данные по серьезным нежелательным явлениям, выявленным в ходе клинических исследований (испытаний);

в) Кумулятивные и интервальные обобщающие табличные данные по серьезным и несерьезным нежелательным реакциям по данным пострегистрационного применения;

г) табличные данные по сигналам;

д) оценка сигналов, если применимо;

е) перечень всех пострегистрационных исследований по безопасности;

8.6. Система качества ПООБ на уровне держателя регистрационных удостоверений.

Держатель регистрационного удостоверения должен иметь сформированные структуры и процессы для подготовки, контроля качества, обзора и представления ПООБ, включая контроль испонения в процессе и после их оценки. Данные структуры и процессы должны быть описаны в письменных процедурах системы качества держателя регистрационного удостоверения.

Процессы фармаконадзора включают ряд направлений, которые могут оказать непосредственное влияние на качество ПООБ (например, обработка сообщений о нежелательных реакциях, полученных в рамках спонтанного репортирования или клинических исследований; обзор литературы; выявление, валидация и оценка сигнала; дополнительные меры по фармаконадзору и пострегистрационной исследовательской деятельности; процедуры обработки и объединения данных при оценке пользы и риска и иные). Система качества должна описывать взаимосвязь между процессами, каналы информирования и обязанности по процедурам сбора всей имеющей отношение информации для включения в ПООБ. Должны быть разработаны и внедрены документированные процедуры по контролю качества процессов с целью обеспечения полноты и точности данных, представляемых в ПООБ. Важность интегрированной оценки соотношения польза-риск определяет необходимость обеспечения вклада различных департаментов или отделов при подготовке ПООБ.

ПООБ должен содержать оценку специальных запросов по аспектам профиля безопасности со стороны уполномоченных органов государств-членов. У держателя регистрационного удостоверения должен иметься механизм, обеспечивающий надлежащую обработку и ответы на запросы уполномоченных органов государств-членов.

Представление обобщающих табличных данных должно подвергаться процедуре верификации данных в отношении баз данных

держателя регистрационного удостоверения с целью обеспечения точности и полноты представляемых данных в отношении нежелательных реакций и явлений. Процессы размещения запросов в базе данных, используемые параметры для извлечения данных и контроль качества должны быть надлежащим образом документированы.

Надлежащая система качества держателя регистрационного удостоверения должна исключить риск невыполнения держателем регистрационного удостоверения требований законодательства, таких как:

а) непредставление отчета: полное непредставление ПООБ, нарушение графика или сроков подачи ПООБ (без предварительного согласования с уполномоченными органами государств-членов);

б) необоснованное непредставление запрошенной информации;

в) низкое качество отчетов (плохое документирование либо недостаточная информация или оценка представлена по новой информации по безопасности, сигналы по безопасности, оценка риска, оценка пользы и интегрированный анализ соотношения польза-риск, отсутствие указание о неправильном применении, отсутствие стандартной терминологии, необоснованное исключение случаев, непредставление информации по факторам риска);

г) представление ПООБ без отражения ранее полученных запросов от уполномоченных органов государств-членов.

Все значимые отклонения от процедуры подготовки и представления ПООБ должны быть документированы и соответствующие корректировочные и предупредительные мероприятия приняты. Данная документация должна быть доступна в любое время.

В случае делегирования обязанностей по подготовке ПООБ третьим сторонам, держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить

наличие у третьей стороны надлежащей системы качества, соответствующей требованиям законодательства.

8.7. Обучение персонала процедурам по ПООБ.

Ответственностью лица уполномоченного по фармаконадзору, является обеспечение надлежащей квалификации, опыта и обучения персонала по фармаконадзору, оценке медицинской информации и контроля качества, задействованных в процедурах подготовки, обзора, контроля качества, оценки и представления ПООБ. При необходимости выполняется необходимое обучение по различным составляющим процессам, аспектам знаний и навыкам. Направления обучения должны включать аспекты законодательства, руководств, научную оценку данных, письменные процедуры по аспектам подготовки ПООБ. Документирование процесса обучения должно подтверждать его прохождение до начала выполнения соответствующих функций по ПООБ.

8.8. Порядок представления ПООБ.

8.8.1. Стандартный порядок представления ПООБ.

Периодичность и сроки представления периодических обновляемых отчетов по безопасности лекарственных препаратов определяются согласно перечню, утверждаемому уполномоченными органами государств-членов.

Для лекарственных препаратов, международное непатентованное наименование или группировочное наименование которых не включены в указанный перечень, периодичность представления ПООБ составляет:

а) каждые 6 месяцев от международной даты регистрации на протяжении первых 2 лет;

б) ежегодно на протяжении последующих 2 лет;

в) далее – каждые 3 года.

Срок подачи ПООБ от даты окончания сбора данных составляет не более 90 календарных дней.

8.8.2. Внеочередная подача ПООБ.

ПООБ подлежит подаче незамедлительно, в срок до 60 календарных дней, от даты получения письменного запроса уполномоченного органа государства-члена.

8.8.3. Форма подачи ПООБ.

ПООБ подлежат подаче в электронном виде с возможностью текстового поиска на русском языке или английском языке с обязательным переводом на русский язык следующих разделов: краткого изложения основного содержания, интегрированного анализа соотношения польза-риск по одобренным показаниям и заключения. По запросу уполномоченного органа государства-члена держатель регистрационного удостоверения обязан в течении 30 календарных дней представить перевод на русский язык других разделов ПООБ.

8.9. Процесс оценки ПООБ на территории государств-членов.

Уполномоченными органами государств-членов должно обеспечиваться выполнение оценки периодических обновляемых отчетов по безопасности с целью определения соответствия требованиям законодательства, а также возможных изменений профиля безопасности лекарственного препарата и влияния данных изменений на оценку соотношения польза-риск лекарственного препарата.

9. УПРАВЛЕНИЕ СИГНАЛОМ

9.1. Структуры и процессы.

9.1.1. Источники получения сигналов и их обработка.

9.1.1.1. Источники получения сигналов включают все данные, получаемые при применении лекарственных препаратов, включая

доклинические, клинические данные, данные методов фармаконадзора и системы контроля качества. Данные могут включать сведения, получаемые системой спонтанного репортирования, системами активного мониторинга, в результате проведения неинтервенционных исследований, клинических исследований и из других источников информации.

9.1.1.2. Сигналы из спонтанных сообщений можно обнаружить в индивидуальных сообщениях о нежелательных реакциях, включенных в базы данных о нежелательных реакциях, статьях из научной литературы, периодических обновляемых отчетах по безопасности или другой информации, представленной держателями регистрационных удостоверений в рамках законодательно определенных процедур (например, изменения и дополнения, продление, обязательства по пострегистрационным исследованиям) или постоянно выполняемого мониторинга соотношения польза-риск лекарственных препаратов.

9.1.1.3. Сигналы могут быть выявлены при проведении различных видов исследований (испытаний), включая доклинические, интервенционные и неинтервенционные исследования, систематические обзоры, мета-анализы. Различные виды активного мониторинга могут помогать в выявлении сигналов, а также стимулировать процесс репортирования специалистами определенных типов нежелательных реакций.

9.1.1.4. Другие источники информации включают Интернет, цифровые средства (такие как общедоступные веб-сайты, социальные сети, блоги) или другие системы, через которые пациенты и потребители могут сообщить об опыте развития нежелательных реакций на лекарственные препараты.

9.1.2. Методология обработки сигналов

9.1.2.1. Обнаружение сигналов должно придерживаться структурированной и признанной методологии, которая может варьироваться в зависимости от вида лекарственного препарата, по которому выполняется процедура.

9.1.2.2. С целью оценки доказательной основы, подтверждающей поступивший сигнал, необходимо применять структурированную и признанную методологию, которая должна принимать во внимание клиническую значимость, степень достоверности взаимосвязи, согласованность данных, взаимосвязь степени воздействия и реакции, причинно-следственную связь, биологическую правдоподобность, экспериментальные результаты, возможные сходные по характеру явления данные.

9.1.2.3. При приоритизации сигналов учитывают различные факторы: новизну выявленной взаимосвязи или лекарственного препарата, факторы, имеющие отношение к значимости взаимосвязи, серьезности соответствующей реакции и факторы, имеющие отношение к документированию сообщения.

9.1.3. Процесс обработки сигналов.

9.1.3.1. Введение.

9.1.3.1.1. Процесс обработки сигналов включает все стадии от выявления сигнала до выработки рекомендаций. Правила выполнения обработки сигналов имеют отношение ко всем заинтересованным сторонам, участвующим в контроле безопасности зарегистрированных лекарственных препаратов.

9.1.3.1.2. Процесс обработки сигналов включает следующие стадии:

а) выявление сигнала;

б) валидация сигнала;

в) анализ и приоритизация сигнала;

г) оценка сигнала;

д) рекомендации по действиям;

е) обмен информацией.

9.1.3.1.3. Представленная выше последовательность стадий изложена в логической последовательности. Тем не менее, работа с рядом доступных источников информации, используемых для обнаружения сигналов, может потребовать гибкости в обработке сигналов, в частности:

а) если обнаружение сигналов в основном базируется на обзоре индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, процедура может включать верификацию и предварительную приоритизацию обнаруженного сигнала;

б) если сигнал выявлен по объединенным результатам исследования, как правило, невозможно оценить каждое индивидуальное сообщение, и в результате валидации может потребоваться сбор дополнительных данных;

в) если рекомендации по действиям (с последующим принятием решения согласно праву Союза и законодательству государств-членов) и обмен информацией являются компонентами, которые необходимо учитывать на каждой стадии процесса.

9.1.3.2. Выявление сигнала.

9.1.3.2.1. Ко всем методам выявления сигнала применяются следующие требования:

а) используемый метод должен соответствовать объему данных; например, использование сложных статистических методов может не подходить для небольшого объема данных;

б) необходимо учитывать данные изо всех соответствующих источников;

в) в наличии должны быть системы, гарантирующие качество выполняемой деятельности по обнаружению данных;

г) результаты обзора кумулятивных данных должны своевременно и надлежащим образом оцениваться квалифицированным лицом;

д) при обнаружении угрозы общественному здоровью должны предприниматься незамедлительные и эффективные действия;

е) процесс выявления сигналов должен быть надлежащим образом документирован, включая обоснование метода и периодичности выполнения действий по обнаружению сигналов.

9.1.3.2.2. Обнаружение сигналов по безопасности можно осуществлять на основании обзора баз данных индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, статистического анализа больших баз данных или на основании комбинированного подхода, основанного на сочетании этих двух методов.

9.1.3.2.2.1. Обзор индивидуальных отчетов о безопасности.

Индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях могут быть получены из спонтанной системы репортирования, активных форм мониторинга, клинических исследований или могут быть опубликованы в медицинской литературе. Даже одного сообщения о серьезной или тяжелой нежелательной реакции (например, одно сообщение об анафилактическом шоке) может быть достаточно для того, чтобы обратить на это сообщение внимание и предпринять дальнейшие действия. Информация, подлежащая оценке, должна включать количество сообщений (после исключения повторяющихся сообщений и сообщений, оформленных ненадлежащим образом), демографические данные пациента (например, возраст и пол), подозреваемый лекарственный препарат (например, введенная доза) и нежелательную реакцию (например, признаки и симптомы), временную взаимосвязь, клинический исход в связи с продолжением или прекращением приема лекарственного препарата, наличие потенциальных альтернативных причин развития

нежелательного явления, оценку отправителем сообщения причинно-следственной связи и достоверность биологической и фармакологической связи.

9.1.3.2.2.2. Статистические анализы в больших базах данных.

Существуют различные статистические методы автоматического выявления сигналов исходя из непропорциональности количества отчетов, т.е. более высокий уровень репортирования о предполагаемой подозреваемой нежелательной реакции на соответствующее действующее вещество или лекарственный препарат по сравнению с другими действующими веществами или лекарственными препаратами в базе данных. Использование статистических методов подходит не для всех ситуаций. При использовании статистических методов и выборе критериев идентификации сигналов следует учитывать объем данных, полноту доступной информации и серьезность нежелательной реакции.

Периодичность выполнения статистического анализа базы данных и генерирования статистического отчета зависит от характеристики действующего вещества или лекарственного препарата, показаний к применению и потенциальных или идентифицированных рисков.

9.1.3.2.2.3. Комбинация статистических методов и обзора индивидуальных отчетов о безопасности.

Статистические отчеты могут быть предназначены для выявления подозреваемых нежелательных реакций, соответствующих предварительно определенным критериям частоты, степени тяжести, клинической значимости, новизны или статистической взаимосвязи. Такие фильтрующие методы могут упростить отбор наиболее важных индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, рассматриваемых на первой стадии процедуры. Предельное значение показателя, используемое в этом фильтрующем процессе (например, не менее трех

сообщений), может варьироваться в зависимости от клинической значимости подозреваемой нежелательной реакции и сигнала, влияния на общественное здоровье и степени распространенности использования лекарственных препаратов.

При использовании автоматического скрининга в процессе обнаружения сигналов соответствующие индивидуальные сообщения о нежелательных реакциях следует в дальнейшем изучать по отдельности.

Независимо от используемого статистического метода, процедура обнаружения сигналов всегда должна включать клиническую оценку. Статистический метод является дополнительным методом процесса выявления и валидации сигнала.

9.1.3.3. Валидация сигнала.

9.1.3.3.1. При выявлении сигнала далее выполняется оценка данных с целью верификации и подтверждения того факта, что доступная информация содержит достаточные доказательства выявления новой потенциальной причинно-следственной связи или новом аспекте ранее установленной взаимосвязи. Результаты валидации определяют необходимость дальнейшей оценки сигнала.

При выполнении процедуры валидации сигнала, независимо от источника его получения, необходимо учитывать следующее:

9.1.3.3.1.1. Клиническая значимость, например:

а) уровень доказательности в отношении причины явления (например, количество сообщений с учетом воздействия, временной взаимосвязи, правдоподобности (вероятности) механизма развития нежелательной реакции, результатов отмены и повторного назначения лекарственного препарата, альтернативного объяснения или иных причинных факторов);

б) серьезность нежелательной реакции и ее исход;

в) новизна реакции (например, новые и серьезные нежелательные реакции);

г) клинический контекст (например, подозрение на клинический синдром, включая другие реакции);

д) возможные лекарственные взаимодействия и реакции у особых групп пациентов.

9.1.3.3.1.2. Предшествующая информация:

а) информация уже включена в краткую характеристику лекарственного препарата или листок-вкладыш;

б) сигнал уже оценен уполномоченным органом государства-члена в ПООБ или плане управления рисками (ПУР), либо обсужден на уровне научного экспертного комитета, либо являлся основанием для регуляторной процедуры.

Как правило, валидации подлежат сигналы, не относящиеся к вышеуказанным. Однако по уже известным сигналам может потребоваться проведение валидации в случае подозреваемого выявления отличий по частоте развития, длительности персистирования, степени тяжести или исхода (например, выявленный во взаимосвязи летальный исход) по сравнению с данными или характеристикой, включенными в ОХЛП или ранее рассматриваемыми уполномоченным органом государства-члена.

9.1.3.3.1.3. Наличие других соответствующих источников информации с бóльшим объемом данных по определенной нежелательной реакции:

а) литературные данные о подобных сообщениях;

б) экспериментальные результаты или биологические механизмы;

в) обзор более крупных баз данных (объединенные базы данных уполномоченных органов государств-членов).

9.1.3.3.2. Сигнал приобретает статус валидированного, если процесс верификации всей имеющей отношение документации свидетельствует о предположительно новой причинно-следственной связи или новом аспекте известной взаимосвязи, и, следовательно, является обоснованием дальнейшей оценки.

9.1.3.3.3. Сигнал, для которого в процессе валидации не была подтверждена предположительно новая причинно-следственной связь или новый аспект известной взаимосвязи, может потребовать выполнения дальнейшего анализа, например, в случаях недостаточности количества документации по соответствующему случаю нежелательной реакции. В подобных случаях новые сообщения о нежелательных реакциях или результаты последующего наблюдения по ранее полученным случаям из периода пострегистрационного наблюдения должны пересматриваться через соответствующие периоды времени с целью обеспечения учета и рассмотрения всех соответствующих сообщений.

9.1.3.3.4. Держатели регистрационных удостоверений и уполномоченные органы государств-членов должны иметь системы отслеживания с целью учета результатов валидации сигналов, включая изучение и отслеживание причин, по которым сигналы не были приняты как свидетельствующие о предположительно новой причинно-следственной связи или новом аспекте известной взаимосвязи, а также информации, которая помогла бы в поиске подобных случаев и оценке сигналов.

9.1.3.4. Анализ и приоритизация сигналов.

9.1.3.4.1. Ключевым элементом процесса управления сигналами является незамедлительное определение их влияния на общественное здоровье или соотношение польза-риск лекарственного препарата у

пациентов, подвергающихся воздействию. Процесс приоритизации должен включать:

а) доказательность и согласованность информации, например, биологическая достоверность, большое количество достоверных случаев, сообщенных в течение непродолжительного периода времени, высокие значения показателя о диспропорциональности, быстрое увеличение этого показателя с течением времени, идентификация сигнала в разных условиях применения (например, в амбулаторной и клинической практике), источники или страны, из которых получены данные;

б) влияние на пациентов, в зависимости от степени тяжести, обратимости, потенциала предотвращения и клинического исхода нежелательной реакции, результаты прекращения лечения применительно к течению заболевания и другие терапевтические показатели;

в) влияние на общественное здоровье, в зависимости от степени использования лекарственного препарата в общей группе пациентов и в популяционных группах риска (например, лекарственные препараты, используемые беременным женщинами, детьми или пожилыми людьми) и способа использования лекарственного препарата (например, неправильное использование или использование не по заявленным показаниям); влияние на общественное здоровье может включать оценку количества пациентов, у которых может развиться серьезная нежелательная реакция, это количество должно быть изучено по отношению к общей выборке пациентов в общей группе, группе пациентов с целевым заболеванием и группе пациентов, подвергшихся воздействию;

г) повышенная частота или степень тяжесть известного нежелательного действия;

д) новизна подозреваемой нежелательной реакции, например, когда неизвестная подозреваемая нежелательная реакция развивается вскоре после поступления нового лекарственного продукта в медицинскую практику;

е) если заявление на получение регистрационного удостоверения нового действующего вещества все еще находится на рассмотрении уполномоченным органом государства-члена и сигнал о безопасности получен из третьей страны, в которой этот лекарственный препарат уже зарегистрирован, или в иной базе данных по нежелательным реакциям обнаружена тяжелая нежелательная реакция из третьей страны, этому сигналу также должно быть уделено внимание.

9.1.3.4.2. В некоторых случаях приоритетное значение оценки может быть отдано сигналам, полученным в отношении лекарственных препаратов или явлений с потенциальным высоким вниманием со стороны СМИ и заинтересованных сторон фармаконадзора с целью незамедлительного донесения до общественности и медицинских работников результатов такой оценки.

9.1.3.4.3. Результат процедуры приоритизации сигнала должен включать рекомендацию по временным рамкам оценки сигнала.

9.1.3.4.4. Результат процедуры приоритизации сигнала должен быть занесен в систему отслеживания с обоснованием присвоенного уровня приоритизации сигнала.

9.1.3.5. Оценка сигналов.

9.1.3.5.1. Целью оценки сигналов является изучение доказательств причинно-следственной связи нежелательной реакции и подозреваемого лекарственного средства с целью количественной оценки взаимосвязи (предпочтительно в абсолютных величинах) и определения необходимости сбора дополнительных данных или принятия

регуляторных мер. Оценка состоит из тщательного фармакологического, медицинского и эпидемиологического изучения всей имеющейся информации по соответствующему сигналу. Обзор должен включать доступные фармакологические, доклинические и клинические данные и должен быть максимально полным применительно к источникам получения информации, включая данные досье лекарственного препарата при подаче заявления на регистрацию и последующие изменения, литературные статьи, спонтанные сообщения и неопубликованную информацию от держателей регистрационных удостоверений и уполномоченных органов государств-членов. Также необходимо учитывать рекомендации внешних экспертов. Если информация получена из нескольких источников, необходимо учитывать уровень их доказательности и ограничения с целью оценки их вклада в оценку вопроса по безопасности. Совокупная информация из разных источников также требует выбора международной признанной терминологии медицинских явлений. В случае отсутствия такого терминологического определения, необходимо операционное определение.

9.1.3.5.2. В некоторых случаях сигналы необходимо оценивать согласно терапевтическому уровню или классу системы органов, или на уровне стандартизированного запроса (при использовани словаря медицинской терминологии MedDRA). Поиск информации может потребовать включения других лекарственных препаратов одного класса и других нежелательных реакций, например, относительно других терминов, имеющих отношение к сложному заболеванию (например, неврит зрительного нерва как возможный первый признак множественного склероза), ранней стадии реакции (например, удлинение интервала QT) или клиническим осложнениям соответствующей

нежелательной реакции (например, обезвоживание или острая почечная недостаточность).

9.1.3.5.3. Сбор информации из разных источников может занять время. В целях оптимизации процесса может быть использован, например, пошаговый метод оценки сигнала. Что касается нового сигнала о тяжелой неблагоприятной реакции, можно принять временные меры, если в результате первой стадии оценки на основании доступной информации сделан вывод о потенциальном риске, который необходимо предотвратить.

9.1.3.6. Рекомендации по действиям уполномоченных органов государств-членов.

9.1.3.6.1. Рекомендации по результатам оценки могут варьироваться согласно применимому законодательству и выводу по результатам оценки сигнала.

Несмотря на то, что, как правило, рекомендации делаются после оценки сигнала, на основании совокупной информации, необходимость действий оценивают в ходе всего процесса управления сигналом, определяя обоснованность и целесообразность более ранних действий по минимизации риска.

9.1.3.6.2. Действия по результатам оценки сигнала могут включать дополнительное изучение или меры минимизации рисков, если механизмы развития подозреваемой неблагоприятной реакции указывают на возможность предупреждения или снижение степени тяжести нежелательной реакции. Если вывод основан на ограниченной информации, может потребоваться проведение пострегистрационного исследования безопасности с целью изучения потенциального вопроса или проблемы по безопасности.

9.1.3.6.3. Если уполномоченный орган государства-члена запрашивает у держателя регистрационного удостоверения проведение дополнительных

действий, в таком запросе необходимо указать срок, к которому данные действия должны быть выполнены, включая отчеты о достигнутых целях и промежуточных результатах, пропорционально степени тяжести и влиянию проблемы по безопасности на общественное здоровье. Держатель регистрационного удостоверения и уполномоченные органы государств-членов должны учитывать возможность проведения исследования в установленные временные сроки, с учетом параметров исследуемого вопроса безопасности, например, частоты развития и потребности в проспективном дизайне исследования. Следует учитывать временные меры по обеспечению безопасного и эффективного применения лекарственного препарата или устранению риска, включая возможность временного приостановления действия регистрационного удостоверения лекарственного препарата.

9.1.3.6.4. В случае отсутствия риска для пациентов, уполномоченный орган государства-члена может принять решение об отсутствии необходимости дальнейшей оценки или дальнейших действий.

9.1.3.7. Обмен информацией.

9.1.3.7.1. Следует обеспечить возможность выполнения обмена информацией между уполномоченными органами государств-членов, держателями регистрационного удостоверения и другими сторонами с целью распространения информации о сигналах, сбора дополнительных данных, дальнейшей оценки вопроса безопасности и принятия решения о защите здоровья пациентов. Временные требования по обмену информацией могут варьироваться в зависимости от проблемы по безопасности, но информация о сигналах должна быть распространена сразу же после выполнения процедуры их валидации и признания сигнал валидированным.

9.1.3.7.2. Держатели регистрационных удостоверений передают всю соответствующую информацию о сигналах в уполномоченные органы государств-членов (как часть обязательств по фармаконадзору и мониторингу соотношения польза-риск лекарственного препарата). Валидированные сигналы, которые могут оказывать влияние на общественное здоровье и соотношение польза-риск лекарственного препарата, должны быть незамедлительно переданы в уполномоченные органы государств-членов, а также в соответствующих случаях представлены предложения по возможным действиям.

9.1.3.7.3. Уполномоченные органы государств-членов передают результаты оценки сигналов держателям регистрационного удостоверения.

9.1.4. Требования к качеству.

9.1.4.1. Прослеживаемость.

Валидация, приоритизация, оценка, временные сроки, решения, действия, планы, репортирование, а также прочие ключевые процедуры должны надлежащим образом документироваться и периодически отслеживаться. Системы отслеживания также должны быть документированы и включать сигналы, в результате проверки которых был сделан вывод об отсутствии новой потенциальной причинно-следственной связи или нового аспекта известной взаимосвязи, так как они могут привлечь особое внимание в случае последующего анализа. Все записи должны подлежать архивированию и хранению в соответствии с действующими процедурами.

9.1.4.2. Системы качества и документация.

9.1.4.2.1. Важной особенностью системы обработки сигналов является четкое документирование с целью обеспечения надлежащего и эффективного функционирования системы, стандартизации обязанностей и требуемых действий, выполнения этих действий лицами с

соответствующей квалификацией и их понимания всеми вовлеченными сторонами, осуществления надлежащего контроля и, при необходимости, усовершенствования системы. Исходя из данных требований должна быть разработана система обеспечения и контроля качества согласно стандартам системы качества, которая должна применяться ко всем процессам управления сигналами. Должны быть разработаны, документально оформлены и внедрены подробные процедуры системы качества. Необходимо распределить роли и обязанности внутри компании относительно действий и ведения документации, контроля и изучения вопросов качества, а также принятия корректирующих и предупредительных мер. Сюда также должны относиться обязанности по аудиту обеспечения качества в системе управления сигналами, включая аудит субподрядчиков контрактных сторон, выполняющих какие-либо работы по данному направлению. Должна быть гарантирована конфиденциальность данных и документации, безопасность и достоверность данных (включая целостность при передаче).

9.1.4.2.2. Система отслеживания должна обеспечивать получение всеми вовлеченными сторонами данных по результатам аудитов с указанием действий по обработке сигналов, соответствующих запросов и их результатов. Полученная информация, поиск, результаты поиска, оценки и решения (положительные и отрицательные) по потенциальным сигналам, а также результаты проверки сигнала, подлежат архивированию. Данные должны включать результаты валидации сигнала.

9.1.4.2.3. Может потребоваться изучение документации держателя регистрационного удостоверения о соблюдении данных положений до и после процедуры регистрации в целях выполнения оценки выполняемой деятельности или инспектирования.

9.1.4.3. Обучение.

Персонал должен быть специально обучен выполнению действий по обработке сигналов согласно распределенным функциям и обязанностям. Процесс может включать не только персонал отдела по фармаконадзору, но также персонал, которому может стать известно о потенциальных сигналах или который участвует в процессе обработки сигналов, например, персоналу административного (правового) отдела, доклинических, медицинских, фармакоэпидемиологических и маркетинговых исследований. Обучение должно включать терминологию и доступные базы данных с источниками сигналов. Процедуры системы обучения и размещение данных по обучению должны быть надлежащим образом документированы, резюме специалистов и описание выполняемых функций подлежат архивированию.

9.2. Роли и обязанности.

9.2.1. Роли и обязанности уполномоченных органов государств-членов.

Уполномоченный орган государства-члена:

а) контролирует данные на своей территории, включая данные, полученные из иных источников, указанных в подразделе 9.1.1 настоящих Правил;

б) выполняет валидацию и иные этапы процедуры обработки сигналов, полученных из доступных источников;

в) передает сигналы, прошедшие через процедуры валидации и оценки, в соответствующие экспертные национальные комитеты с целью определения целесообразности последующих действий по дальнейшему изучению или минимизации риска.

г) выполняет информирование других уполномоченных органов государств-членов о выявленных сигналах, прошедших валидацию, и разработанных мерах.

9.2.2. Роли и обязанности держателя регистрационного удостоверения.

Держатель регистрационного удостоверения:

а) контролирует все имеющиеся данные и информацию по сигналам;

б) контролирует все появляющиеся данные в базах данных и выполняет международное обнаружение сигналов; обнаружение сигналов должно включать их валидацию с учетом компонентов представляемой информации, изложенной в разделе 9.1.3.3 настоящих Правил;

в) выполняет валидацию всех обнаруженных сигналов и сообщает о них в соответствующие уполномоченные органы государств-членов;

г) уведомляет уполномоченные органы государств-членов в случае выявления экстренной проблемы по безопасности в результате осуществления деятельности по обнаружению сигналов;

д) сотрудничает с уполномоченным органом государств-членов в выполнении процедур оценки сигналов путем представления по запросу дополнительной информации;

е) обеспечивает наличие аудиторского следа по всем процедурам выявления сигнала.

9.2.3. Процессы последующего регулирования.

В случае принятия уполномоченным органом государств-членов решения о необходимости дополнительных действий, сигнал оценивают и согласовывают последующие действия в отношении регистрационного удостоверения в пределах временных сроков, соразмерных степени и серьезности проблемы по безопасности. По результатам процедур могут быть приняты следующие решения:

а) дополнительная оценка или действия не требуются;

б) держатель регистрационного удостоверения должен провести дополнительную оценку данных и представить результаты такой оценки согласно установленным временным срокам;

в) держатель регистрационного удостоверения должен предоставить ПООБ с учетом выявленного нового аспекта профиля безопасности;

г) держатель регистрационного удостоверения должен профинансировать пострегистрационное исследование в соответствии с согласованным протоколом и предоставить заключительные результаты такого исследования;

д) держатель регистрационного удостоверения должен представить план управления рисками или его обновленный вариант;

е) держатель регистрационного удостоверения должен принять меры, требуемые для обеспечения безопасного и эффективного применения лекарственного препарата;

ж) регистрационный статус подлежит изменению, действие регистрационного удостоверения должно быть приостановлено, отозвано или не продлено;

з) должны быть введены срочные ограничения по безопасности;

и) необходимо выполнение внепланового инспектирования системы фармаконадзора с целью подтверждения того, что держатель регистрационного удостоверения соблюдает законодательные требования к системе фармаконадзора;

к) необходимо включение подозреваемого лекарственного препарата в перечень продукции, которая подлежит дополнительному мониторингу.

9.2.5. Открытость.

Государства-члены должны осуществлять контроль своевременности доведения до общественности важной информации о проблемах по безопасности, выявленных системой фармаконадзора, путем

публикации на веб-портале и при помощи других доступных средств доведения информации.

10. ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ

10.1. Введение.

Пострегистрационное исследование безопасности (ПРИБ) лекарственного препарата может инициироваться, контролироваться или финансироваться держателем регистрационного удостоверения добровольно или в соответствии с обязательством, налагаемым на него уполномоченным органом государств-членов как условие выдачи регистрационного удостоверения или после выдачи регистрационного удостоверения, если существует предположение о наличии рисков, связанных с зарегистрированным лекарственным препаратом, требующих дополнительного изучения путем проведения исследования.

ПРИБ может представлять собой клиническое исследование (испытание) или неинтервенционное исследование (испытание).

10.2. Структуры и процессы.

10.2.1. Область применения.

Требования данного раздела применимы к неинтервенционным ПРИБ, инициированным, контролируемым или финансируемым держателем регистрационного удостоверения на территории государств-членов добровольно или в соответствии с обязательствами, налагаемыми на него уполномоченным органом государств-членов. ПРИБ включают исследования, в процессе которых собираются данные от пациентов и работников системы здравоохранения, а также исследования, которые повторно используют данные, полученные ранее для другой цели и хранящиеся в медицинских картах пациентов или других (в том числе электронных) формах хранения данных.

Если ПРИБ представляет собой клиническое испытание, при его проведении должны выполняться соответствующие требования действующего законодательства к организации и проведению клинических исследований (испытаний).

10.3. Терминология.

В настоящем разделе используются следующие термины в их значениях:

«дата начала исследования» – дата начала сбора данных;

«начало сбора данных» – дата регистрации данных по первому пациенту, включенному в исследование (испытание), в форме (базе) сбора данных исследования (испытания) или; в случае повторного использования данных – дата начала извлечения данных;

«конец сбора данных» – дата, когда впервые полностью доступна аналитическая база данных.

10.4. Общие принципы.

Главной целью неинтервенционного ПРИБ должно быть получение научных данных, имеющих потенциальную клиническую значимость или важность для здоровья населения. Такие исследования не должны проводиться, если их проведение способствует продвижению лекарственного препарата на рынке.

Задачи ПРИБ могут включать:

а) количественная оценка потенциальных или идентифицированных рисков, например, оценка частоты возникновения, относительных рисков по сравнению с популяцией, не применявшей данный лекарственный препарат или популяцией, применявшей другой лекарственный препарат или класс лекарственных препаратов; а также изучение факторов риска и факторов, модифицирующих действие лекарственного препарата;

б) оценка рисков лекарственного препарата, применяемого по одобренным показаниям у групп пациентов, которые не изучались или были недостаточно изучены на дорегистрационном этапе (например, беременные женщины, особые возрастные группы, пациенты с почечной или печеночной недостаточностью);

в) оценка риска, связанного с длительным применением лекарственного препарата;

г) подтверждение отсутствия рисков лекарственных препаратов;

д) оценка стандартной клинической практики назначения лекарственных препаратов с получением дополнительных сведений о безопасности медицинской продукции (например, показания к применению, дозировки, сопутствующая терапия, медицинские ошибки);

е) оценка эффективности мер по минимизации риска (например, изучение аспектов использования лекарственного препарата, опрос пациентов или медицинских работников).

При разработке протоколов исследований, проведении исследований и составления отчетов об исследованиях держателями регистрационных удостоверений должны учитываться соответствующие научные руководства. Уполномоченными органами государств-членов для оценки протоколов исследований и отчетов об исследованиях также следует принимать во внимание актуальные версии применимых научных руководств, методические стандарты по фармакоэпидемиологии.

Для ПРИБ, спонсируемых держателем регистрационного удостоверения, и разрабатываемых, проводимых и анализируемых полностью или частично исследователями, не являющимися наемными работниками держателя регистрационного удостоверения, держатель регистрационного удостоверения должен гарантировать, что

исследователи обладают необходимой квалификацией в области образования, подготовки и опыта для выполнения своих обязанностей.

10.5. Протокол исследования.

Все ПРИБ должны выполняться согласно научно обоснованному протоколу исследования, разработанному лицами с соответствующей научной подготовкой и опытом.

Для добровольно инициированных ПРИБ держателю регистрационного удостоверения рекомендуется передать протокол исследования до начала сбора данных в уполномоченный орган государства-члена, на территории которого планируется проведение пострегистрационного неинтервенционного исследования безопасности лекарственного препарата.

Для ПРИБ, инициированных держателем регистрационного удостоверения в соответствии с обязательством, наложенным уполномоченным органом государств-членов, держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить представление информации об исследовании, включая протокол исследования, в уполномоченный орган государства-члена, которым были наложены обязательства по проведению ПРИБ, до начала сбора данных. В случае проведения ПРИБ также на территории других государств-членов, следует обеспечить информирование соответствующих уполномоченных органов государств-членов с представлением краткого описания протокола исследования.

В целях выполнения держателем регистрационного удостоверения своих обязательств по осуществлению деятельности по фармаконадзору, уполномоченное лицо по фармаконадзору должно быть задействовано в процедуру рассмотрения и утверждения протоколов исследований. Контактное лицо по осуществлению фармаконадзора на национальном

уровне должно быть проинформировано о любом ПРИБ, проводимом на территории соответствующего государства-члена, а также должно получать копию протокола исследования.

10.5.1. Формат и содержание протокола испытаний.

Протокол исследования должен соответствовать следующему формату:

10.5.1.1. Название ПРИБ: информативное название, включающее общеупотребительную терминологию, определяющее дизайн исследования и исследуемый лекарственный препарат или группу исследуемого лекарственного препарата, а также подзаголовок с указанием редакции и даты последней редакции.

10.5.1.2. Держатель регистрационного удостоверения: наименование и адрес держателя регистрационного удостоверения.

10.5.1.3. Ответственные стороны: имена, должности, квалификации, адреса и сведения по всем ответственным сторонам, включая первого автора протокола, главных исследователей, исследователей – координаторов каждой страны и исследовательских центров, в которых проводится исследование. Перечень всех вовлеченных в исследование учреждений и исследователей должен быть доступен по запросу уполномоченных органов государств-членов.

10.5.1.4. Краткое описание: отдельное резюме протокола исследования, включающее следующие подразделы:

а) название исследования с подзаголовками, включая версию редакции и дату протокола, а также имя и сведения об основном месте работы первого автора протокола;

б) обоснование и предпосылки проведения;

в) цель и задачи исследования;

г) дизайн исследования;

д) исследуемая популяция;

е) мониторируемые показатели;

ж) источники данных;

з) размер исследования (объем выборки);

и) анализ данных;

к) основные этапы.

10.5.1.5. Изменения и обновления: внесение любого существенного изменения и обновления в протокол испытаний после начала сбора данных, включая обоснование каждого изменения или обновления, даты каждого изменения и ссылку на раздел протокола, в который внесено изменение.

10.5.1.6. Основные этапы: данные в табличной форме с запланированными датами по выполнению следующих основных этапов исследования:

а) начало сбора данных;

б) окончание сбора данных;

в) отчет(-ы) о ходе выполнения исследования;

г) промежуточный(-ые) отчет(-ы) о результатах исследования, если это применимо;

д) итоговый отчет о результатах исследования.

Должны быть представлены данные по любым другим важным этапам проведения исследования.

10.5.1.7. Обоснование и предпосылки проведения: описание проблемы по безопасности, профиля безопасности или мер по управлению рисками, которые привели к инициации исследования, а также критический анализ всех доступных опубликованных и неопубликованных данных, содержащих оценку соответствующей информации по безопасности или указание недостающих знаний по

безопасности, на получение которых направлено исследование. Обзор может включать в себя результаты соответствующих экспериментов на животных, клинических исследований, статистические популяционные данные и данные предыдущих эпидемиологических исследований. Обзор должен содержать ссылки на результаты схожих исследований и ожидаемый вклад данного исследования.

10.5.1.8. Задача и цели исследования: задача исследования, объясняющая, каким образом исследование будет способствовать решению вопроса, который привел к его инициации, а также цели исследования, включая любые предварительные гипотезы и основные тезисы, описывающие сведения или информацию, которые должны быть получены в результате проведения исследования.

10.5.1.9. Методы исследования: описание методов исследования, включая:

10.5.1.9.1. Дизайн исследования: описание дизайна исследования и обоснование его выбора.

10.5.1.9.2. Условия: популяция исследования, определяемая в категориях лиц, места, периода времени и критериев выборки. Необходимо наличие объективного обоснования всех критериев включения и невключения и описания их влияния на количество субъектов исследования, доступных для последующего анализа. Если проводится любая выборка из целевой популяции, необходимо наличие описания целевой популяции и подробности методов выборки. Если дизайн исследования представляет собой систематический обзор или мета-анализ, необходимо объяснение критериев выбора и пригодности исследований.

10.5.1.9.3. Переменные: исходы, воздействия и другие переменные, в том числе измеряемые факторы риска, потенциальные факторы,

искажающие результаты, и факторы, модифицирующие эффект, включая операционные определения.

10.5.1.9.4. Источники данных: стратегия и источники данных для определения воздействий, исходов и всех других переменных, значимых для целей исследования, таких как потенциальные факторы, искажающие результаты, и факторы, модифицирующие эффект. Если используются валидированные источники данных, инструменты и измерения, необходимо описание метода валидации. Если методы получения данных или инструментов испытывают в пилотном исследовании, то необходимо представление планов проведения пилотного исследования. Необходимо представить описание всех задействованных комитетов экспертов и процедур оценки, которые будут использованы для валидации диагнозов. В случае использования в исследовании существующего источника данных, такого как электронные медицинские карты, необходимо указание любой информации в отношении валидности записей и кодирования данных. В случае систематического обзора или мета-анализа необходимо наличие описания стратегии и процессов поиска, а также любых методов для подтверждения данных исследователей.

10.5.1.9.5. Объем выборки: планируемый объем выборки, планируемая точность результатов исследования и расчет объема выборки, которые могут минимально определить предварительно заданный риск с предварительно заданной мощностью.

10.5.1.9.6. Управление данными: управление данными и статистическое программное и аппаратное обеспечение, которое будет использовано в ходе исследования. Процедуры сбора, восстановления и подготовки данных.

10.5.1.9.7. Анализ данных: все важные этапы от необработанных данных до получения итогового результата, включая методы,

используемые для корректировки несоответствий или ошибок, недостоверных значений, модификации необработанных данных, категоризации, анализа и представления результатов, а также процедуры для контроля источников погрешностей и их влияния на результаты; любые статистические процедуры, применимые к данным для получения точечной оценки и доверительных интервалов измерений частоты возникновения или взаимосвязи и любого анализа чувствительности.

10.5.1.9.8. Контроль качества: описание механизмов и процедур для обеспечения качества и целостности данных, включая точность и читаемость полученных данных и первичной документации, хранение записей и архивирование статистических программ; описание доступных данных по валидации процедур верификации записей и валидации конечных точек. Включаются данные по сертификации и (или) квалификации любой вспомогательной лаборатории или исследовательских групп, если это применимо.

10.5.1.9.9. Ограничения методов исследования: любые потенциальные ограничения дизайна исследования, источников данных и аналитических методов, включая проблемы искажения результатов, ошибок, генерализации и случайной погрешности. Необходимо обсуждение вероятности успеха мер, направленных на уменьшение количества ошибок.

10.5.1.10. Защита субъектов исследования: меры безопасности с целью обеспечения соответствия требованиям законодательства государства-члена по обеспечению благосостояния и прав участников неинтервенционных пострегистрационных исследований безопасности.

10.5.1.11. Управление данными и представление информации о нежелательных явлениях и нежелательных реакциях: процедуры сбора, управления и представления сообщений об отдельных случаях

нежелательных реакций и любой новой информации, которая может оказать влияние на оценку соотношения польза-риск лекарственного препарата при проведении исследования.

10.5.1.12. Планы по распространению полученных данных и сообщению результатов исследования, включая планы подачи текущих отчетов, итоговых отчетов и публикации.

10.5.1.13. Ссылки.

Раздел может включать любую дополнительную или вспомогательную информацию о специфических аспектах, которые ранее не рассматривались (например, анкеты, формы репортирования).

Исследования по оценке выполнимости, проведенные для подтверждения разработки протокола, например, тестирование анкет (опросников) или простые подсчеты медицинских явлений или назначений по базе данных с целью определения статистической точности исследования, должны размещаться в соответствующем разделе протокола исследования с кратким описанием методов и результатов. Исследования по оценке выполнимости, являющиеся частью исследовательского процесса, должны быть полностью описаны в протоколе (например, пилотная оценка используемого опросника для пациентов).

10.5.2. Контроль за внесением изменений в протокол исследования.

Внесение изменений и обновлений в протокол исследования должно осуществляться по мере необходимости в ходе исследования. Внесение любых существенных изменений в протокол после начала исследования должно быть зафиксировано в протоколе таким образом, чтобы его можно было отследить и проверить, включая даты внесения изменений. Если внесения изменений в протокол привели к тому, что исследование было признано интервенционным клиническим исследованием (испытанием), в дальнейшем исследование проводится в соответствии с действующим

законодательством по требованиям действующего законодательства к организации и проведению клинических исследований (испытаний).

Для добровольно инициированных ПРИБ, держателю регистрационного удостоверения рекомендуется передать протокол исследования с изменениями или обновлениями в уполномоченный орган государства-члена, на территории которого проводится пострегистрационное неинтервенционное исследование безопасности лекарственного препарата.

Для ПРИБ, инициированных держателем регистрационного удостоверения в соответствии с обязательством, наложенным уполномоченным органом государств-членов, держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить представление информации о внесении любых существенных изменении в протокол исследования в уполномоченный орган государства-члена, которым были наложены обязательства по проведению ПРИБ, до момента их введения.

10.6. Представление данных по фармаконадзору в уполномоченные органы.

10.6.1. Данные значимые для оценки соотношения польза-риск лекарственного препарата.

Держатель регистрационного удостоверения выполняет контроль данных, получаемых при проведении исследования, и оценивает их влияние на соотношение польза-риск соответствующего лекарственного препарата. Любая новая информация, которая может повлиять на оценку соотношения польза-риск лекарственного препарата, незамедлительно сообщается уполномоченным органам государств-членов, на территории которых проводится ПРИБ и на территории которых зарегистрировано исследуемый лекарственный препарат. Данные, которые могут оказать влияние на оценку соотношения польза-риск лекарственного препарата,

могут включать данные, получаемые в результате анализа информации о подозреваемых нежелательных реакциях или результаты промежуточного анализа обобщенных данных по безопасности.

Данное информирование не должно влиять на информацию о результатах исследований, которая представляется в рамках периодического обновляемого отчета по безопасности и в обновлениях плана управления рисками, если это применимо.

10.6.2. Подозреваемые нежелательные реакции и иная информация по безопасности, подлежащая срочному представлению.

Информация по серьезным непредвиденным нежелательным реакциям и иная информация по безопасности должна представляться в срочном порядке в уполномоченные органы государств-членов в соответствии с требованиями Правил надлежащей клинической практики в сфере обращения лекарственных средств на территории Евразийского экономического союза. Процедуры сбора информации по нежелательным реакциям, управления данными (включая обзор и оценку, выполняемую держателем регистрационного удостоверения, если это применимо) и представления сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях должны выполняться в центрах проведения клинических исследований и в краткой форме должны быть изложены в протоколе исследования.

10.6.3. Отчеты об исследованиях.

10.6.3.1. Промежуточная отчетность.

Уполномоченный орган государства-члена может запросить представление промежуточного отчета по выполняемому ПРИБ на лекарственные препараты, зарегистрированные на территории государств-членов. Запросы на представление промежуточных отчетов могут быть сделаны до начала исследования или в любое время в ходе проведения исследования. Причиной запроса может быть информация в отношении

профиля эффективности и (или) безопасности, возникающая в ходе исследования, либо необходимость получения информации о ходе выполнения исследования в контексте регуляторных процедур, а также важная информация по безопасности лекарственного препарата.

Время представления промежуточных отчетов должно быть согласовано с соответствующими уполномоченными органами государств-членов и указано в протоколе исследований. Ход выполнения ПРИБ должен соответствующим образом отражаться в периодических обновляемых отчетах по безопасности и в обновлениях плана управления рисками, если это применимо.

Содержание промежуточного отчета должно следовать логической последовательности и должно включать все доступные данные, признанные имеющими отношение к ходу выполнения исследования, например, число включенных исследование пациентов, число пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного препарата, или число пациентов, у которых зафиксирован мониторируемый исход, сложности в выполнении исследования и отклонения от ожидаемого плана. После рассмотрения отчета уполномоченным органом государства-члена может быть запрошена дополнительная информация.

10.6.3.2. Итоговый отчет исследования.

Итоговый отчет ПРИБ должен быть подан в уполномоченные органы государств-членов как можно скорее после его завершения и в течение 12 месяцев от даты окончания сбора данных. Держатель регистрационного удостоверения подает итоговый отчет ПРИБ в уполномоченные органы государств-членов, в которых проводится исследование.

Для ПРИБ, добровольно инициированных держателем регистрационного удостоверения, также рекомендуется передать итоговый

отчет об исследовании уполномоченным органам государств-членов, на территории которых зарегистрирован лекарственный препарат.

Для ПРИБ, инициированных держателем регистрационного удостоверения в соответствии с обязательством, налагаемым со стороны уполномоченного органа государства-члена, если не было предоставлено разрешение на отступление от требований, держатель регистрационного удостоверения должен в течение 12 месяцев по окончании сбора данных должен представить итоговый отчет об исследовании, включая резюме исследования для публикации.

В случае остановки исследования подается итоговый отчет и объяснения причины остановки исследования.

Итоговый отчет ПРИБ должен включать следующие разделы и информацию:

10.6.3.2.1. Название: название, включающее общеупотребительную терминологию, указывающую дизайн исследования; подзаголовки с датой итогового отчета, именем и сведениями об основном авторе отчета.

10.6.3.2.2. Краткое содержание: отдельное резюме в представленном ниже формате.

10.6.3.2.3. Держатель регистрационного удостоверения: наименование и адрес держателя регистрационного удостоверения.

10.6.3.2.4. Исследователи: имена, титулы, ученые степени, адреса и сведения обо всех исследователях, а также перечень всех вовлеченные в исследование организаций и мест выполнения исследования.

10.6.3.2.5. Контрольные точки: запланированные и фактические даты по следующим контрольным точкам выполнения исследования:

а) начало сбора данных;

б) конец сбора данных;

в) отчетность о ходе исследования, запрошенная уполномоченным органом государства-члена;

г) промежуточная отчетность о результатах исследования, если это применимо;

д) итоговый отчет о результатах исследования.

е) любые иные важные контрольные точки, применимые к исследованию, включая дату утверждения протокола комитетом по этике, если это применимо, и дату регистрации исследования в электронном реестре исследований.

10.6.3.2.6. Обоснование и предпосылки проведения исследования: описание проблемы по безопасности, которая привела к инициации исследования, а также критический анализ всех доступных опубликованных и неопубликованных данных, содержащих оценку соответствующей информации по безопасности или указание недостающих знаний по безопасности, на получение которых было направлено исследование.

10.6.3.2.7. Цель и задачи исследования: цель исследования и задачи исследования, включая любые предварительные гипотезы, как указано в протоколе испытаний.

10.6.3.2.8. Изменения и обновления: перечень любых существенных изменений и обновлений первоначального протокола испытаний после начала сбора данных, включая обоснование каждого изменения или обновления.

10.6.3.2.9. Методы исследования:

а) Дизайн исследования: ключевые элементы дизайна исследования и обоснование выбранного дизайна.

б) Условия: условия, места и соответствующие даты проведения исследования, включая периоды набора пациентов, последующего

наблюдения и сбора данных. В случае систематического обзора или мета-анализа - характеристики исследований, используемые в качестве критериев приемлемости, с их обоснованием.

в) Пациенты: любая целевая популяция и критерии включения пациентов в исследование. Должны быть указаны источники и методы подбора участников, включая, где это применимо, методы индивидуализации случаев, а также количество и причины исключения из исследования.

г) Переменные: все результаты, воздействие, прогностические факторы, потенциальные искажающие факторы и факторы, модифицирующие эффект, включая операционные определения. Если это применимо, представляются диагностические критерии.

д) Источники данных и измерение: для каждой рассматриваемой переменной указываются источники данных и подробное описание методов оценки и измерения (если это применимо), а также сопоставимость методов оценки, если их более одного. Если исследование использовало существующий источник данных, такой как электронные медицинские карты, должна сообщаться любая информация о валидности записей и кодировании данных. В случае систематического обзора или мета-анализа должны быть описаны все источники информации, стратегия поиска, методы для выбора исследований, методы извлечения данных и любые процессы для получения и подтверждения данных исследователей.

е) Ошибки: описание предпринятых действий или мер по обращению с потенциальными источниками ошибок.

ж) Объем выборки: объем выборки и обоснование любого вычисления размера выборки и метода достижения предполагаемого размера выборки.

з) Преобразование данных: преобразования, вычисления или операции с данными, включая методы обработки количественных данных при выполнении анализа, обоснование выбранных методов группирования данных.

и) Статистические методы: описание по следующим аспектам:

– основные методы обобщения;

– все статистические методы, которые применялись в исследовании, включая методы для контроля искажений и, что касается мета-анализов, методы комбинирования результатов исследований;

– любые методы, используемые для изучения подгрупп и взаимодействий;

– подход к решению проблемы по недоступным данным;

– оценка чувствительности исследования;

– все изменения плана анализа данных, предусмотренного протоколом исследования, с обоснованием изменений.

к) Контроль качества: механизмы и процедуры обеспечения качества и целостности данных.

10.6.3.2.10. Результаты: представление таблиц, графиков и иллюстраций для отображения полученных данных и проведенного анализа. Должны быть представлены как адаптированные, так и неадаптированные результаты. Оценка точности данных должна быть выполнена количественно с указанием доверительных интервалов. Этот раздел должен включать следующие подразделы:

а) участники: количество пациентов на каждом этапе исследования (например, число потенциально соответствующих, прошедших процедуру скринирования, подтвержденных как соответствующие, включенных в исследование, завершающих последующее наблюдение и проанализированных, а также причины выбытия из исследования на

любом этапе). В случае систематического обзора или мета-анализа - количество скринированных, оцененных на соответствие и включенных в обзор исследований с указанием причин исключения на каждом этапе;

б) описательные данные: характеристики участников исследования, информация по воздействию и потенциальных искажающих факторах, а также количество участников с отсутствующими данными для каждой рассматриваемой переменной. В случае систематического обзора или мета-анализа - характеристика каждого исследования, данные которого были использованы (например, объем выборки, последующее наблюдение);

в) данные о результатах: количество участников по категориям основных результатов;

г) основные результаты: результаты неадаптированной оценки и, если это применимо, адаптированной оценки с учетом искажающих факторов и их точность (например, 95% доверительный интервал). Если это применимо, оценка относительного риска должна быть переведена в абсолютный риск для значимого периода времени;

д) другие виды анализа: другие проведенные анализы, например, анализы подгрупп и взаимодействия, а также анализы чувствительности;

е) нежелательные явления и нежелательные реакции: управление данными и представление информации о нежелательных явлениях и нежелательных реакциях в уполномоченные органы государств-членов. Для определенных дизайнов исследований, таких как случай-контроль или ретроспективные когортные исследования, особенно включающих анализ данных электронных медицинских карт, систематические пересмотры и мета-анализы, должно быть указано, если невозможно было провести оценку степени достоверности причинно-следственной связи на уровне индивидуальных случаев.

10.6.3.2.11. Обсуждение:

а) ключевые результаты: ключевые результаты, имеющие отношение к задачам исследования; ранее проведенное исследование, результаты которого согласуются или противоречат полученным текущим результатам; влияние результатов на соотношение польза-риск лекарственного препарата, если это применимо;

б) ограничения: ограничения исследования, принимающие во внимание обстоятельства, которые могли повлиять на качество и целостность данных, ограничения подхода и методов, которые были использованы для минимизации их влияния (например, отсутствующие или неполные данные, примененные оценочные значения), источники потенциальных ошибок и неточностей и валидности явлений. Необходимо обсуждение как направления, так и масштаба потенциальных ошибок;

в) интерпретация: интерпретация результатов исследований с учетом задач, ограничений, множественности анализа, результатов схожих исследований и других соответствующих подтверждений;

г) обобщаемость: обобщаемость (внешняя валидность) результатов исследования.

10.6.3.2.11. Ссылки.

10.6.3.2.12. Другая информация: любая дополнительная или вспомогательная информация о специфических аспектах исследования, не рассматривавшихся ранее.

10.6.3.3. Резюме итогового отчета исследования должно включать обобщенную информацию о методах и результатах исследования, представленную в следующем формате:

а) название с подзаголовками, включая дату составления резюме, имя и сведения по первому автору;

б) ключевые слова (не более пяти ключевых слов, отображающих основные характеристики исследования);

в) обоснование и предпосылки;

г) цель и задачи исследования;

д) план исследования;

е) условия;

ж) пациенты и объем выборки;

з) переменные и источники данных;

и) результаты;

к) обсуждение (включая, если это применимо, оценку влияния результатов исследования на соотношение польза-риск лекарственного препарата);

л) держатель регистрационного удостоверения;

м) имя и сведения по главному исследователю.

10.7. Публикация результатов исследования авторами.

Держателю регистрационного удостоверения рекомендуется заранее согласовать стратегию публикаций с главным исследователем в случае, если исследование проводится и анализируется полностью или частично исследователями, не являющимися сотрудниками держателя регистрационного удостоверения. Рекомендуется определять стратегию публикаций таким образом, чтобы главный исследователь имел возможность самостоятельно готовить публикации по результатам исследования, вне зависимости от авторства данных. В этом случае держатель регистрационного удостоверения должен быть уполномочен просматривать результаты и их интерпретацию, включенные в рукопись, и представлять комментарии до передачи рукописи в печать, избегая необоснованных задержек публикации. Запросы на внесение изменений в рукопись должны быть научно обоснованы. Держатель регистрационного

удостоверения должен иметь право запросить удаление конфиденциальной информации.

10.7.1. Представление опубликованных результатов исследования в уполномоченные органы государств-членов.

Держателю регистрационного удостоверения рекомендуется передать итоговую рукопись статьи в уполномоченные органы государств-членов, на территории которых зарегистрирован лекарственный препарат, в течение двух недель после приема публикации в издательстве.

10.8. Защита данных.

Держатели регистрационных удостоверений и исследователи должны соблюдать законодательство государств-членов, на территории которых проводится исследование по защите личных данных пациентов. Держатель регистрационных удостоверений должен обеспечить обращение и хранение всей информации по исследованию таким образом, чтобы ее можно было точно сообщать, интерпретировать и верифицировать, в то время как конфиденциальность данных медицинских карт пациентов не должна быть нарушена.

10.9. Системы качества, аудиты и проверки.

Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить выполнение своих обязательств по фармаконадзору в отношении выполнения исследования, а также обеспечить возможность аудита, проверки и верификации данной деятельности. Любое изменение в данных должно фиксироваться, чтобы обеспечить прослеживаемость. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить поддержание в электронном формате аналитических наборов данных и статистических программ, используемых для генерации данных, включенных в итоговый отчет по исследованию, а также их доступность для аудита и проверки.

10.10. Влияние на систему управления рисками.

Неинтервенционные ПРИБ (и, в целом, любое интервенционное или неинтервенционное пострегистрационное исследование безопасности), проводимые для изучения проблем по безопасности, как описано в плане управления рисками (ПУР), должны включаться в ПУР. Протокол исследования должен прилагаться к ПУР.

В случае если ПУР отсутствует, должен быть разработан новый ПУР, включающий данные пострегистрационного исследования безопасности. Во все соответствующие разделы и модули ПУР вносятся соответствующие изменения с учетом проведения исследования, включая спецификацию безопасности, план фармаконадзора и план минимизации рисков, а также обзор мер минимизации риска.

10.11. Процедура обязательных пострегистрационных исследований безопасности.

В государствах-членах проведение пострегистрационного исследования безопасности (ПРИБ) может являться обязательным при оценке первоначальной заявки на государственную регистрацию или на пострегистрационном этапе, если есть обеспокоенность[8] в отношении профиля безопасности зарегистрированного лекарственного препарата. Данное требование уполномоченного органа должно быть надлежащим образом обосновано данными оценки профиля безопасности и эффективности, должно быть зафиксировано в письменном виде и должно включать задачи и временные рамки подачи и проведения исследования. Требование может также включать рекомендации по ключевым

[8] Под «обеспокоенностью» в контексте данного пункта требований понимается обоснованное экспертное мнение относительно отсутствия важных данных, характеризующих профиль безопасности лекарственного препарата, получение которых требует выполнения активных методов изучения безопасности по причине невозможности надлежащего изучения или оценки риска (рисков) при помощи рутинных методов фармаконадзора.

характеристикам исследования (например, дизайн исследования, условия, воздействие, исходы, целевая популяция). В число рекомендуемых методов могут входить методы активного мониторинга (например, мониторинг на определенных клинических базах, рецептурный мониторинг, регистры), сравнительные наблюдательные неинтервенционные исследования (например, когортное исследование (мониторинг), исследование типа случай-контроль, исследование серии случаев и иные), клинические исследования, исследования потребления, фармакоэпидемиологические исследования.

При назначении проведения ПРИБ на пострегистрационном этапе в течение 30 календарных дней по получении письменного уведомления о данном обязательстве держатель регистрационного удостоверения может запросить возможность представления письменных наблюдений в ответ на наложение обязательства. Уполномоченные органы государств-членов определяют временные рамки для представления таких наблюдений. На основании письменных наблюдений, представленных держателем регистрационного удостоверения, уполномоченный орган государства-члена должен отозвать или подтвердить обязательство.

10.12. Контроль за неинтервенционными пострегистрационными исследованиями безопасности.

10.12.1. Роли и обязанности держателя регистрационного удостоверения.

Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обеспечение соответствия исследования критериям неинтервенционного исследования.

Держатель регистрационного удостоверения в отношении ПРИБ должен обеспечить выполнение своих обязательств по фармаконадзору, а также возможность его аудита, проверки и верификации.

10.12.2. Уполномоченные органы государств-членов.

После наложения обязательства провести неинтервенционное ПРИБ держатель регистрационного удостоверения разрабатывает протокол исследования и представляет его в уполномоченный орган государства-члена на рассмотрение. В течение 60 календарных дней от даты представления проекта протокола уполномоченный орган государства-члена составляет ответ, утверждающий проект протокола, рекомендующий внесение требуемых изменений, отказывающий в согласовании или уведомляющий держателя регистрационного удостоверения, что исследование является клиническим исследованием, подпадающим под область действия соответствующего законодательства в области клинических исследований. Отказ должен включать подробное обоснование причин несоответствия в любом из следующих случаев:

а) если есть основания полагать, что проведение исследования способствует продвижению лекарственного препарата; и

б) если план исследования не выполняет задачи исследования.

Исследование может быть начато только после выдачи письменного утверждения протокола уполномоченным органом государства-члена.

После начала исследования любые существенные изменения в протокол подаются в уполномоченный орган государства-члена до их введения. Уполномоченный орган государства-члена в течение 30 календарных дней после подачи должен выполнить оценку изменений и сообщить держателю регистрационного удостоверения об их утверждении или отклонении.

По завершении исследования держатель регистрационного удостоверения представляет итоговый отчет об исследовании, включая резюме исследования для публикации, в уполномоченный орган государства-члена как можно скорее, но не позднее 365 календарных дней

(12 месяцев) после окончания сбора данных, если уполномоченным органом государства-члена не было предоставлено письменное разрешение на отступление от требований по времени представления отчета. Уполномоченным органом государства-члена выполняется рассмотрение итогового отчета с последующим представлением держателю регистрационного удостоверения результатов оценки отчета, которые могут включать дополнительные вопросы к держателю регистрационного удостоверения. По результату рассмотрения отчета и оценки возможного влияния полученных данных на соотношение польза-риск лекарственного препарата уполномоченный орган государства-члена должен определить необходимость рекомендаций по внесению изменений в регуляторный статус лекарственного препарата, рекомендации по его применению либо принятие иных надлежащих мер с целью обеспечения применения лекарственных препаратов при превышении пользы над риском.

11. ИНФОРМИРОВАНИЕ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

11.1. Структуры и процессы.

11.1.1. Задачи информирования по безопасности.

Информирование по безопасности направлено на:

а) представление своевременной, научно обоснованной информации по безопасному и эффективному использованию лекарственных препаратов;

б) содействие оптимизации медицинской практики (в том числе практики самолечения) в случаях, где это необходимо;

в) изменение подходов, сложившейся практики и характера использования лекарственных препаратов;

г) поддержку деятельности по минимизации рисков;

д) содействие принятию обоснованных решений по рациональному использованию лекарственных препаратов.

Помимо вышеуказанного, надлежащая информация по безопасности способствует укреплению доверия населения к регуляторной системе.

11.1.2. Принципы информирования по безопасности.

Следует применять следующие принципы информирования по безопасности:

а) необходимость информирования по безопасности рассматривается при выполнении деятельности по фармаконадзору и управления рисками. Данный компонент должен являться частью процесса оценки риска;

б) необходимо обеспечить надлежащую координацию деятельности и взаимодействие между различными сторонами, участвующими в создании и обмене информацией по безопасности (такими как уполномоченные органы государств-членов, иные государственные органы и держатели регистрационных удостоверений);

в) информация по безопасности должна содержать актуальные, четкие, достоверные и корректные сведения и передаваться целевой аудитории в необходимые сроки для обеспечения возможности принятия соответствующих мер;

г) информация по безопасности должна быть адаптирована для различных целевых аудиторий (например, пациентов и работников сферы здравоохранения), путем использования соответствующего языка и с учетом различных уровней знаний и потребности в информации, сохраняя при этом точность и соответствие передаваемой информации;

д) информация о рисках должна быть представлена с учетом общей оценки пользы лекарственного препарата и включать в себя доступные и актуальные сведения о серьезности, степени тяжести, частоте

нежелательных реакций, факторах риска их развития, времени начала, обратимости и, если возможно, о предполагаемом периоде восстановления;

е) информирование по безопасности должно способствовать разрешению неопределенностей в данных по безопасности. Это особенно актуально в случае появления новой информации при выполнении уполномоченными органами государств-членов процедур оценки данных по безопасности; польза информирования на данном этапе должна быть соотнесена с риском возникновения ошибки, которая может возникнуть в случае, если имевшиеся неопределенные аспекты профиля не смогли быть надлежащим образом разъяснены;

ж) в определенных случаях при представлении информации по безопасности следует учитывать конкурирующие риски, например такие, как риск отказа от лечения;

з) при описании и сравнении рисков следует использовать наиболее обоснованные количественные показатели, например, показатель не только относительных рисков, но и абсолютных рисков; для сравнения рисков группы должны быть быть сходны по своим характеристикам. Также могут быть использованы и другие способы представления информации, такие как графическое представление оценки рисков и (или) соотношения польза-риск;

и) следует по возможности при подготовке информации по безопасности проводить предварительное консультирование или тестирование медицинских работников или пациентов, в особенности в случае подготовки информации по сложным проблемам по безопасности;

к) в случаях, когда это уместно, информирование по безопасности должно включать представление последующей информации, например,

последующих изменений в рекомендациях, разрешения проблемы по безопасности;

л) следует выполнять оценку эффективности информирования по безопасности, где это представляется целесообразным и возможным;

м) информация по безопасности должна соответствовать требованиям о защите персональных данных.

11.1.3. Целевые аудитории.

Основной целевой аудиторией, на которую направлено информирование по безопасности, осуществляемое уполномоченными органами государств-членов и держателями регистрационных удостоверений, являются работники системы здравоохранения и пациенты, которые используют лекарственные препараты.

Ключевую роль в основной целевой аудитории играют работники системы здравоохранения. Эффективное информирование по аспектам безопасности лекарственных препаратов позволяет им проводить фармакотерапию с учетом наиболее актуальных сведений по безопасности и выработанных рекомендаций, а также предоставлять понятные и полезные сведения пациентам, тем самым способствуя обеспечению безопасности пациентов и повышению их доверия к регуляторной системе и системе здравоохранения.

СМИ также являются целевой аудиторией для информации по безопасности. Способность СМИ охватывать пациентов, работников системы здравоохранения и широкие слои населения является важным фактором распространения новой и важной информации о лекарственных препаратах. Распространение информации по безопасности через СМИ оказывает влияние на общественное восприятие, и поэтому важно, чтобы СМИ получали информацию о безопасности непосредственно от уполномоченных органов государств-членов в дополнение к той

информации, которую они получают из других источников, например, от держателей регистрационных удостоверений.

11.1.4. Содержание информации по безопасности.

Принимая во внимание принципы, изложенные в пункте 11.1.2 настоящих Правил, информация о безопасности, должна содержать:

а) появляющиеся важные сведения о любом зарегистрированном лекарственном препарате, которые оказывают влияние на соотношение польза-риск лекарственного препарата при любых условиях применения;

б) причины инициирования процедуры информирования по безопасности в понятной для целевой аудитории форме;

в) все необходимые рекомендации для работников системы здравоохранения и пациентов, связанные с проблемой по безопасности, в отношении которой выполняется информирование;

г) указание на соглашение между держателем регистрационного удостоверения и уполномоченным органом государства-члена по представлению информации по безопасности в случаях, когда применимо;

д) сведения обо всех предложенных изменениях в информации о лекарственном препарате (например, в инструкции по медицинскому применению или в листке-вкладыше);

е) библиографический список или, в соответствующих случаях, ссылки на источники, где можно найти более подробную информацию по информируемому аспекту безопасности;

ж) в соответствующих случаях, напоминание о необходимости сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях в уполномоченный орган государства-члена через национальную систему спонтанного репортирования.

Информация по безопасности не должна вводить в заблуждение и должна быть представлена объективно. Информация по безопасности не

должна содержать каких-либо материалов и сообщений, которые могут представлять собой рекламу и иную информацию, направленную на продвижение лекарственного препарата.

11.1.5. Способы информирования по безопасности.

При выполнении информирования по безопасности необходимо использовать весь спектр разнообразных средств передачи информации для достижения целевых аудиторий и удовлетворения их растущих потребностей. Различные средства коммуникации и каналы передачи информации, которые следует использовать, подробно рассматриваются ниже в разделах 11.1.5.1.-11.1.5.5.

11.1.5.1. Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения.

Под непосредственным обращением к работникам системы здравоохранения в настоящем руководстве подразумевается предоставление держателями регистрационных удостоверений или уполномоченными органами государств-членов важной информации по безопасности напрямую работникам системы здравоохранения с целью сообщения им о необходимости совершения определенных действий или адаптации их практики в отношении лекарственного препарата в соответствии с новыми данными по безопасности. Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения не является ответами на вопросы работников системы здравоохранения, либо учебными материалами в рамках рутинной деятельности по минимизации рисков.

Разработка информационного материала для непосредственного обращения предполагает сотрудничество между держателем регистрационного удостоверения и уполномоченным органом государства-члена. Держатель регистрационного удостоверения должен получить одобрение соответствующего уполномоченного органа государства-члена

в части содержания информационного материала для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения и плана информирования. Согласование между уполномоченным органом государства-члена и держателем регистрационного удостоверения должно быть завершено до начала распространения держателем регистрационного удостоверения информационных материалов. Одобрение уполномоченного органа государства-члена должно быть получено в отношении содержания информации и плана информирования, включая целевую аудиторию и график распространения информации. Держателю регистрационного удостоверения необходимо выделить не менее двух рабочих дней для представления комментариев на замечания уполномоченного органа государства-члена в части содержания информационного материала или плана информирования. В случае необходимости и по мере возможности на данную процедуру может быть выделено больше времени по усмотрению уполномоченного органа государства-члена, сроки могут быть адаптированы с учетом срочности ситуации.

При наличии нескольких держателей регистрационных удостоверений на одно и то же действующее вещество, для которого необходимо выпустить информацию для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения, обычно сообщение носит единый согласованный характер.

При подготовке информации для непосредственного обращения, по возможности, рекомендуется привлекать в соответствующих случаях организации здравоохранения или научные общества, чтобы гарантировать, что предоставляемая им информация будет полезной и адаптированной для целевой аудитории.

11.1.5.1.1. Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения может выступать в качестве дополнительных мер минимизации рисков плана управления рисками.

Информация для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения должна распространяться в следующих ситуациях, когда возникает необходимость принятия неотложных мер или изменения существующей практики в отношении лекарственного препарата:

а) приостановка или аннулирование удостоверения о государственной регистрации, обусловленной изменениями профиля безопасности лекарственного препарата;

б) важное изменение в рекомендациях по применению лекарственного препарата по причине ограничения показаний к применению, нового противопоказания или изменения в рекомендуемых дозах, обусловленные изменением профиля безопасности лекарственного препарата;

в) ограничения в доступности или прекращение производства лекарственного препарата, что может неблагоприятно сказаться на системе оказания медицинской помощи.

11.1.5.1.2. Ситуации, при которых должна рассматриваться необходимость непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения:

а) появление в рекомендациях по применению лекарственного препарата новых важных предостережений или особых указаний;

б) новые данные о выявлении ранее неизвестного риска, а также изменения частоты или степени тяжести известного риска;

в) появление обоснованных данных о том, что лекарственный препарат является не столь эффективным, как считалось ранее;

г) новые рекомендации по предотвращению развития или купированию нежелательных реакций, либо рекомендации по предотвращению злоупотреблений или снижению риска медицинских ошибок;

д) информация по результатам постоянной оценки важных потенциальных рисков, доступные данные по которым на определенный момент являются недостаточными для принятия регуляторных мер (в этом случае непосредственное обращение должно содействовать тщательному мониторингу проблемы по безопасности в клинической практике, представлению сообщений о нежелательных реакциях, а также информировать о мерах минимизации потенциального риска).

Уполномоченный орган государства-члена вправе непосредственно распространить информацию для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения или запросить держателя регистрационного удостоверения подготовить, согласовать и распространить информацию для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения в том случае, когда уполномоченный орган государства-члена считает это необходимым для дальнейшего безопасного и эффективного использования лекарственного препарата.

Уполномоченные органы государств-членов вправе опубликовать окончательный вариант информационного материала для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения. Уполномоченные органы государств-членов могут также, по необходимости, выпускать дополнительное сообщение по безопасности, и распространять информационный материал среди соответствующих организаций и работников системы здравоохранения.

11.1.5.2. Информация для неспециалистов.

Информационный материал, написанный простым (непрофессиональным) языком (например, в формате вопросов и ответов), помогает пациентам и населению в целом разобраться в научных данных и регуляторных мерах, касающихся проблем по безопасности. Документы на непрофессиональном языке должны содержать рекомендации и советы уполномоченных органов государств-членов по минимизации рисков для пациентов и работников системы здравоохранения в отношении проблем по безопасности, и должны сопровождаться соответствующей справочной информацией.

Уполномоченные органы государств-членов размещают информацию для неспециалистов на медицинских интернет-порталах государств-членов и могут дополнительно распространять их среди соответствующих сторон, например, пациентов и организаций здравоохранения.

По возможности, рекомендуется привлекать пациентов и работников системы здравоохранения к участию в процессе подготовки документов на непрофессиональном языке, чтобы гарантировать, что предоставляемая ими информация будет полезной и адаптированной для целевой аудитории.

11.1.5.3. Информация в прессе.

К информации, размещаемой в прессе, относятся: пресс-релизы и пресс-конференции, которые в первую очередь предназначены для журналистов.

Уполномоченные органы государств-членов могут направлять пресс-релизы напрямую журналистам в дополнение к их размещению на сайтах уполномоченных органов государств-членов, что позволит журналистам напрямую получить информацию, которая соответствует научной оценке

уполномоченного органа государства-члена. Взаимодействие со СМИ является важным способом охвата более широкой аудитории, а также способствует укреплению доверия к регуляторной системе.

Держатели регистрационных удостоверений также могут подготовить и опубликовать пресс-релиз с отражением своей позиции по проблеме по безопасности, но они должны содержать ссылки на все регуляторные меры, принимаемые уполномоченным органом государств-членов. Соответствующие выполняемые обзоры должны быть указаны в любой информации, представляемой держателем регистрационного удостоверения.

Поскольку пресс-релизы, помимо журналистов, могут быть прочитаны другими читателями, такими как работники системы здравоохранения, пациенты и население, в них необходимо делать ссылку на информационные материалы, имеющие отношение к данной проблеме по безопасности. В случаях, когда готовится также непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения, следует обеспечить информирование работников системы здравоохранения либо до публикации, либо одновременно с публикацией или распространением пресс-релиза, чтобы предоставить возможность медицинским работникам быть подготовленными к ответам на вопросы пациентов.

В случае если проблема по безопасности представляет повышенный интерес для СМИ, либо в случае необходимости доведения до населения многоплановой и сложной информации по важному для здоровья населения вопросу, уполномоченными органами государств-членов в качестве эффективного метода информирования общественности может быть рассмотрен вопрос проведения пресс-конференции с журналистами.

11.1.5.4. Веб-сайт.

Веб-сайт представляет собой важный инструмент информирования населения (включая пациентов и работников системы здравоохранения). Уполномоченные органы государств-членов, а также держатели регистрационных удостоверений, должны гарантировать, что важная информация по безопасности, размещенная на контролируемых ими веб-сайтах, будет легко доступной и понятной пользователям. Информация на сайтах должна постоянно обновляться, а любая устаревшая информация должна быть помечена как таковая или удалена.

11.1.5.5. Другие средства интернет-коммуникаций.

Информация по безопасности может также распространяться в Интернете посредством других веб-приложений. При использовании более новых, высокоскоростных каналов связи, следует принять необходимые меры, чтобы не допустить нарушения точности передаваемой информации. В коммуникационной практике следует учитывать появляющиеся новые средства коммуникации, используемые различными целевыми аудиториями.

11.1.5.6. Информационные письма и бюллетени.

Информационные письма и бюллетени предназначены для регулярного предоставления новой информации о лекарственных препаратах и их безопасности и эффективности. С помощью этих механизмов информирования уполномоченные органы государств-членов могут охватить большую аудиторию, используя веб-приложения и другие доступные средства.

11.1.5.7. Взаимодействие между уполномоченными органами государств-членов.

При принятии одним из уполномоченных органов государств-членов мер регуляторного характера в отношении определенной проблемы по

безопасности, у других уполномоченных органов государств-членов может возникнуть необходимость отвечать на запросы или обмениваться информацией по этому же вопросу. Рекомендуется использовать межрегуляторные информационные материалы в форме документов, специально подготовленных уполномоченным органом государства-члена в помощь своим коллегам для ответов на внешние запросы или обмена информацией по конкретной проблеме по безопасности.

11.1.5.8. Ответы на запросы населения.

Уполномоченные органы государств-членов и держатели регистрационных удостоверений должны располагать действующими системами реагирования на запросы отдельных граждан о лекарственных препаратах. Ответы должны содержать информацию, находящуюся в открытом доступе, и включать в себя соответствующие рекомендации для пациентов и работников системы здравоохранения, предоставленные уполномоченными органами государств-членов. Кода вопросы касаются консультаций по индивидуальному лечению, пациенту следует порекомендовать обратиться к специалистам системы здравоохранения.

11.1.5.9. Другие средства передачи информации.

Кроме рассмотренных выше способов информирования, существуют и другие инструменты и каналы передачи информации по безопасности, такие как публикации в научных журналах и журналах профессиональных организаций.

Некоторые инструменты и способы информирования могут использоваться в области управления рисками; мероприятия по минимизации рисков часто включают в себя специальные программы информирования о рисках. Инструменты, используемые в этих программах, такие, как памятки для пациентов или руководства по

безопасности для работников системы здравоохранения, рассматриваются в разделе 12 настоящих Правил.

11.1.6. Эффективность информации по безопасности.

Информация по безопасности считается эффективной, когда передаваемое сообщение принимается и понимается целевой аудиторией так, как это было задумано, и целевая аудитория реагирует на информацию принятием соответствующих мер. Для оценки эффективности информации должны применяться соответствующие механизмы, основанных на четких параметрах (показателях). На основании выполненной оценки эффективности должны быть сделаны выводы, определены приоритеты по дальнейшей деятельности по информированию, а также при необходимости выполнена адаптация инструментов и практики в направлении соответствия потребностям целевой аудитории. Для установления соответствия информации по безопасности требованиям пункта 11.1.2. настоящих Правил следует использовать подход, основанный на исследовании. При применении данного подхода могут быть сопоставлены различные результаты, в том числе поведение, отношения, и знания.

Держатели регистрационных удостоверений несут ответственность за оценку эффективности прямого информирования медицинских работников по проблемам по безопасности. Держатели регистрационных удостоверений должны информировать уполномоченные органы государств-членов о полученных результатах оценки эффективности прямого информирования, а также любых выявленных трудностях, (например, проблемах со списком получателей или со сроками и механизмами распространения). Соответствующие корректировочные и предупредительные меры должны быть приняты во всех случаях

выявления недостаточной эффективности непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения.

11.1.7. Требования к системе качества информирования по безопасности.

В соответствии с требованиями к системе качества информирования по безопасности, изложенными в разделе 2 настоящих Правил, требуется наличие соответствующих процедур, обеспечивающих соответствие информирования по безопасности принципам, определяемым в пункте 11.1.2 настоящих Правил. Должно быть обеспечено выполнение и документирование контрольных процедур в отношении передаваемой информации по безопасности, представляющей собой объект контроля качества.

11.2. Взаимодействие по информированию по безопасности на территории государств-членов.

11.2.1. Взаимодействие уполномоченных органов государств-членов по информированию по безопасности лекарственных препаратов.

В рамках информационного взаимодействия уполномоченных органов государств-членов, уполномоченными органами выполняется регулярный обмен информацией в отношении планируемой к размещению информации по безопасности.

11.2.1.1. Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения по вопросам безопасности лекарственных препаратов, зарегистрированных на территории государств-членов

В случае, если лекарственный препарат зарегистрирован на территории более одного государства-члена, уполномоченные органы государств-членов обмениваются информацией в части содержания информации для непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения и плана информирования, прошедших процедуру

согласования. Уполномоченные органы государств-членов обмениваются окончательным вариантом информационного материала и плана передачи информации с использованием системы информационного взаимодействия.

11.2.2. Требования к держателям регистрационных удостоверений.

Держатель регистрационного удостоверения обязан информировать уполномоченные органы государств-членов, где зарегистрирован лекарственный препарат о своем намерении сделать публичное сообщение или публичное информирование или размещение информации, относящееся к информации по фармаконадзору или проблемам по безопасности, связанным с применением соответствующего лекарственного препарата. Представление информации уполномоченным органам государств-членов с целью информирования и получения согласования должно быть сделано заранее и на условиях запрета на ее публикацию до истечения срока, как минимум, 24 часов до ее публикации. Уведомление уполномоченных органов государств-членов одновременно с представлением информации населению возможно только в исключительных случаях и по веским причинам[9].

Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за объективность и точность представляемой населению информации.

В случае если держатель регистрационного удостоверения получает информацию о том, что третья сторона намеревается распространить информацию, которая может повлиять на соотношение польза-риск лекарственного препарата, зарегистрированного на территории государств-членов, держатель регистрационного удостоверения должен

[9] К таким случаям и причинам относятся, в частности, обоснованная угроза жизни, здоровью или благополучию широких слоев населения; случаи, определенные и обоснованные (исходя из прецендентного опыта) в Руководстве по качеству системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения.

сообщить об этом в соответствующие уполномоченные органы государств-членов.

11.2.3. Взаимодействие с третьими сторонами.

Третьим сторонам (например, научным журналам, научным обществам, организациям пациентов) рекомендуется информировать уполномоченные органы государств-членов о любой появляющейся новой информации по безопасности лекарственных препаратов, зарегистрированных на территории Союза и в случае, если планируется публикация данной информации, ознакомить с ней уполномоченные органы государств-членов до публикации.

12. МЕРЫ МИНИМИЗАЦИИ РИСКА

12.1. Введение.

Меры минимизации риска представляют собой действия, направленные на предотвращение развития нежелательных реакций, снижение частоты развития или степени тяжести нежелательных реакций, а также минимизацию неблагоприятных последствий воздействия на пациента при развитий нежелательный реакции на лекарственного препарата.

Меры минимизации риска, включенные в данный модуль, должны рассматриваться в контексте основной части требований к системе минимизации риска (раздел 6 настоящих Правил).

Меры минимизации риска могут включать рутинные меры минимизации риска или дополнительные меры минимизации риска. Рутинные меры минимизации риска распространяются на все лекарственные препарата и описаны детально в разделе 6 настоящих Правил. Большинство проблем по безопасности могут быть надлежащим образом управляться рутинными мерами минимизации риска, однако в

отношении некоторых рисков рутинные меры минимизации риска могут быть недостаточными и для обеспечения надлежащего управления рисками и (или) улучшения соотношения польза-риск лекарственного препарата понадобятся дополнительные меры управления рисками. Данный раздел содержит руководство по применению дополнительных мер минимизации риска и выбору инструментов минимизации риска.

Меры минимизации риска определяются на основании проблем по безопасности, представленных в спецификации по безопасности. Каждую проблему по безопасности следует рассматривать в индивидуальном порядке, при выборе наиболее целесообразной меры минимизации риска необходимо учитывать серьезность потенциальных нежелательных реакций, их степень тяжести, предотвратимость или клинические действия, необходимые для снижения риска, показания к применению, путь и способ введения лекарственного препарата, целевые популяции и тип учреждений здравоохранения, где применяется лекарственный препарат. Проблема по безопасности может быть адресована более чем в одной мере по минимизации риска, а определенная мера минимизации риска может распространяться более чем на одну проблему по безопасности.

Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обеспечение надлежащего контроля выполнения мер минимизации риска, которые включены в согласованный уполномоченными органами государств-членов план управления рисками или которые сформулированы как условия государственной регистрации.

Уполномоченные органы государств-членов несут ответственность за контроль результатов введения и реализации мер минимизации риска, которые включены в план управления рисками или которые сформулированы как условия государственной регистрации.

12.2. Структуры и процессы.

12.2.1. Общие принципы.

Меры минимизации риска имеют своей целью оптимизацию безопасного и эффективного использования лекарственного препарата на протяжении всего жизненного цикла. Соотношение польза-риск лекарственного препарата может быть улучшено путем снижения риска и степени тяжести последствий нежелательных реакций, а также оптимизации пользы путем целевого подбора и (или) исключения пациентов либо путем тщательного мониторинга лечения (например, специфическая схема приема, соответствующий лабораторный мониторинг, последующее наблюдение за пациентами и т.д.). Меры минимизации риска должны являться руководством для оптимального использования лекарственного препарата в медицинской практике в целях гарантии предоставления оптимального лекарственного препарата для определенного пациента, в оптимальной дозе, в нужное время, специалистом, имеющим надлежащую подготовку по назначению лекарственного препарата и ведению пациента, а также с достоверной информацией и при надлежащем контроле.

Существует ряд разнообразных методов, используемых в качестве дополнительных мер минимизации риска. Данный раздел регулирования обращения лекарственных препаратов находится в стадии непрерывного развития и имеющиеся методы будут дополняться новыми, в том числе ориентированными более широкое использование интернет-технологий.

Успешное осуществление дополнительных мер по минимизации риска требует вклада всех заинтересованных сторон, в том числе держателей регистрационных удостоверений, пациентов и работников системы здравоохранения.

Дополнительные меры минимизации риска должны иметь четко определенную цель, соответствующую общей цели минимизации специфических рисков и (или) оптимизации соотношения польза-риск. Конкретные цели и заранее определенные параметры оценки достижения поставленной цели с ключевыми этапами должны стать руководством при разработке дополнительных мер минимизации риска. Должен быть обеспечен надлежащий мониторинг по заранее определяемым параметрам, как на этапе внедрения, так и эффективности в процессе и по окончанию выполнения. Характеристика проблемы по безопасности в контексте характеристики соотношения польза-риск лекарственного препарата, терапевтической значимости лекарственного препарата, целевой популяции и необходимыми клиническими действиями для минимизации риска являются факторами, которые необходимо учитывать при выборе инструментов или методов минимизации риска и стратегии внедрения мер минимизации риска с целью обеспечения достижения желаемых результатов по охране общественного здоровья. Выполнение регулярной промежуточной оценки эффективности реализуемых мер минимизации риска должно быть направлено на своевременное выявление их недостаточной эффективности и внедрение соответствующих корректирующих мероприятий.

План минимизации риска является составляющей частью плана управления рисками. План минимизации риска должен включать следующие разделы:

а) обоснование необходимости введения дополнительных мер по минимизации риска (в связи с определенными проблемами безопасности): в данном разделе должно быть сформулировано обоснование предложенных дополнительных мер минимизации риска, которое должно включать конкретные цели по каждой из предложенных мер. Должно быть

дано четкое описание того, как предлагаемая дополнительная мера минимизации риска будет направлена на конкретную проблему по безопасности;

б) описание дополнительных мер минимизации риска: в данном разделе должно быть представлено описание выбранных дополнительных мер минимизации риска, включая описание инструментов или методов, которые будут использованы, и ключевых элементов содержания;

в) план выполнения: в данном разделе должно быть представлено подробное описание предложений по выполнению дополнительных мер минимизации риска (например, характеристика вмешательств, детальная информация о целевой аудитории, план проведения образовательных программ и (или) распространения образовательных инструментов, механизм координации данных мер с другими держателями регистрационных удостоверений, если применимо);

г) план оценки: в данном разделе должен быть представлен подробный план с ключевыми этапами по оценке эффективности дополнительных мер минимизации риска с точки зрения выполнения запланированного процесса и с точки зрения общих показателей влияния на исходы (например, снижение риска).

12.2.2. Меры минимизации риска.

Дополнительные меры минимизации риска предлагаются в тех случаях, когда они оцениваются как условия безопасного и эффективного использования лекарственного препарата. Предлагаемые дополнительные меры минимизации риска должны быть научно обоснованными, должны разрабатываться и представляться специалистами с соответствующей квалификацией.

Дополнительные меры минимизации риска могут иметь различные цели, дизайн, целевую аудиторию и сложность. Эти меры могут

использоваться с целью обеспечения надлежащей процедуры выбора соответствующих пациентов, для которых польза применения лекарственного препарата превышает риск, и исключения пациентов, которым применение лекарственного препарата противопоказано; с целью обеспечения надлежащего мониторинга терапии, имеющего отношение к контролю важных рисков и (или) надлежащего управления нежелательной реакцией в случае ее развития. Дополнительно могут быть разработаны специфические меры минимизации риска в отношении риска медицинской ошибки и (или) в целях обеспечения надлежащего назначения лекарственного препарата, в случаях, когда является практически неосуществимым достижение этой цели только посредством представления информации о лекарственном препарате в инструкции по медицинскому применению или информации на этикетке.

Если сделан запрос на дополнительные меры минимизации риска, обоснование для запроса должно быть документировано, а также должно быть сделано указание конкретных проблем по безопасности и представлено детальное планирование этапов выполнения и оценки.

Дополнительные меры минимизации рисков могут включать следующие:

а) образовательная программа;

б) программа контролируемого доступа;

в) другие меры по минимизации риска.

12.2.2.1. Образовательная программа.

Многие дополнительные инструменты или методы минимизации риска, которые могут быть использованы в образовательной программе, основаны на целевом информировании с представлением информации, содержащейся в общей характеристике лекарственного препарата или инструкции по медицинскому применению. Любой образовательный

материал должен быть ориентирован на достижение определенных целей минимизации риска и включать четкую и конкретную информацию.

Целью образовательной программы является оптимизация применения лекарственного препарата посредством позитивного влияния на действия работников системы здравоохранения и пациентов в направлении минимизации риска. Образовательные материалы должны быть созданы исходя из предположения, что существует практически выполнимая и действенная рекомендация для целевого образования, и что применение данной меры считается важной и значимой для минимизации важного риска и (или) оптимизации соотношения польза-риск. Используемые в контексте образовательной программы образовательные инструменты могут иметь несколько различных целевых аудиторий, могут быть направлены на более чем одну проблему по безопасности и могут передаваться с использованием комбинации инструментов и СМИ (на бумажном носителе, аудио, видео, Интернет, персональное обучения). Рекомендуется представление материалов в диапазоне форматов в целях обеспечения доступа, в том числе, в случае выхода из строя средства информирования или невозможности выхода в Интернет.

Содержание любых образовательных материалов должно быть полностью согласовано с действующей одобренной информацией на лекарственный препарат, такой как общая характеристика лекарственного препарата или инструкция по медицинскому применению. Элементы рекламы, прямые или завуалированные, не должны включаться в содержание. Акцент образовательных материалов должен быть сделан на риски, имеющие отношение к лекарственному препарату и управление такими рисками, требующими дополнительных мер минимизации риска.

Любая образовательная программа должна быть полностью отделена от рекламных действий, а контактную информацию врачей и

пациентов, полученную посредством образовательных программ, не следует использовать в рекламных целях.

Образовательные инструменты, описанные ниже, можно рассматривать в индивидуальном порядке или в комбинации при разработке образовательной программы в целях дополнительной минимизации риска.

12.2.2.1.1. Образовательные инструменты.

Образовательные инструменты должны иметь четко определенную направленность и включать однозначное определение риска по рассматриваемой проблеме, характеристику данного риска(-ов) и конкретных действий, которые должны быть предприняты работниками системы здравоохранения и (или) пациентами в целях минимизации таких рисков. Данная информация должна быть акцентирована на четко определенных действиях, имеющих отношение к специфическим проблемам по безопасности в плане минимизации риска, и не должна включать информацию, которая не имеет непосредственного отношения к проблеме по безопасности и которая надлежащим образом представлена в общей характеристике лекарственного препарата или инструкции по медицинскому применению. Элементы информации для включения в образовательные инструменты или методы могут предусматривать:

а) руководство по назначению лекарственного препарата, включая выбор пациента, контроль и мониторинг, направленные на минимизацию важных выборочных рисков;

б) руководство по управлению такими рисками (для работников системы здравоохранения, пациентов или лиц, осуществляющих уход);

в) руководство по представлению информации о выявленных нежелательных реакциях, представляющих особый интерес для характеристики определенного риска.

12.2.2.1.1.1. Образовательные инструменты или методы для специалистов системы здравоохранения.

Целью любого образовательного инструмента или метода для работников системы здравоохранения является предоставление специфических аспектов рекомендаций по применению (что следует делать) и (или) противопоказаний (что не следует делать) и (или) предостережений (как управлять нежелательными реакциями), связанными с лекарственным препаратом и специфическими рисками, нуждающимися в дополнительных мерах по минимизации риска, включая:

а) выбор пациентов;

б) методику лечения, режим дозирования, контроль и мониторинг;

в) специальные административные процедуры или отпуск лекарственного препарата;

г) детальная информация, которую необходимо предоставить пациентам.

Выбор формата образовательного инструмента или метода зависит от предоставляемой информации. Например, если необходимо совершить определенное количество действий перед выпиской рецепта индивидуальному пациенту, то подходящим форматом может быть контрольный лист. Формат брошюры может быть более подходящим для осознания специалистами конкретных рисков с акцентом на раннем выявлении и управлении нежелательными реакциями, в то время как плакаты могут включать применимые терапевтические руководства или схемы приема лекарственного препарата. Может быть отдано предпочтение другим форматам, в зависимости от направленности, объема информации, целевой аудитории и иных факторов.

12.2.2.1.1.2. Образовательные инструменты или методы для пациентов и лиц, осуществляющих уход.

Образовательные инструменты или методы для пациента должны быть нацелены на улучшение понимания пациентами или лицами, осуществляющими уход, признаков и симптомов, существенных для раннего выявления специфических нежелательных реакций, требующих принятия дополнительных мер по минимизации риска, а также оптимизации дальнейшего ведения пациента. Если это является уместным, образовательный инструмент или метод может быть использован для предоставления информации и напоминания пациенту о важных действиях, например, по ведению записей по дозированию лекарственных препаратов или диагностическим процедурам, которые должны быть зарегистрированы или выполнены пациентом с последующим обсуждением с работниками системы здравоохранения в целях обеспечения соблюдения любых этапов, необходимых для эффективного применения лекарственного препарата.

12.2.2.1.1.3. Памятка для пациента.

Целью данного инструмента является гарантия того, что специальная информация в отношении текущего лечения пациента и связанных с лечением рисков (например, потенциальные взаимодействия с другими лекарственными препаратами) всегда имеется в распоряжении пациента и доступна соответствующему работнику сферы здравоохранения. Информация должна содержать необходимый минимум для передачи ключевых инструкций по минимизации риска и необходимых действий, облегчающих состояние при любых обстоятельствах, в том числе экстренные. Одной из ключевых характеристик данного инструмента должна быть портативность.

12.2.2.1.2. Программа контролируемого доступа.

Программа контролируемого доступа состоит из оперативных мер, нацеленных на контроль доступа к лекарственному препарату за

пределами уровня контроля, гарантированного стандартными мерами по минимизации риска, т.е. регуляторным статусом лекарственного препарата. Контролируемый доступ следует рассматривать в качестве метода минимизации серьезного риска для лекарственного препарата с доказанной пользой, но которую нельзя достигнуть без дополнительных мер по минимизации риска вследствие риска воздействия на здоровье пациентов.

Примеры требований, которые должны быть выполнены до назначения лекарственного препарата и (или) отпуска и (или)использования в программе контролируемого доступа, перечислены ниже (они могут быть включены индивидуально или в комбинации с другими требованиями):

а) специфические методы контроля и (или) обследования пациента для обеспечения соответствия строго определенным клиническим критериям;

б) врач, выписывающий лекарственный препарат, фармацевтический работник, отпускающий лекарственный препарат, и (или) пациент, документально подтверждают со своей стороны получение и осознание информации в отношении серьезного риска, сопряженного с применением лекарственного препарата;

в) точные процедуры по систематическому последующему наблюдению за пациентом посредством регистрации в специальной системе сбора данных, например, в регистре пациентов;

г) лекарственные препараты могут быть получены только в аптеках, имеющих лицензию на отпуск такого лекарственного препарата.

В определенных случаях в качестве инструмента контролируемого доступа могут быть использованы требования о проведении специального обследования или контроля состояния пациента. Например, контроль

состояния пациента, лабораторные показатели или иные характеристики (например, ЭКГ) до лечения и (или) в процессе лечения, анализы функции печени, регулярные анализы крови, тест на беременность (который может являться компонентом программы предотвращения беременности). Меры должны быть введены в действие в целях обеспечения контроля в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата, когда это является критическим фактором с точки зрения соотношения польза-риск лекарственного препарата.

12.2.2.1.3. Другие меры минимизации риска.

12.2.2.1.3.1. Программа предотвращения беременности.

Программа предотвращения беременности представляет собой совокупность мер, направленных на минимизацию риска воздействия лекарственного препарата с известным или потенциальным тератогенным действием на плод в период беременности. Данная программа должна обеспечить внедрение такого механизма контроля, чтобы пациенты женского пола не были беременными в начале терапии или не забеременели на протяжении курса лечения и (или) определенного промежутка времени после прекращения терапии. Программа предотвращения беременности также может быть ориентирована на пациентов мужского пола в случае, если применение лекарственного препарата биологическим отцом может иметь негативные последствия для исхода беременности.

Программа предотвращения беременности сочетает применение образовательных инструментов и соответствующих инструментов контроля доступа к лекарственному препарату, Поэтому следующие элементы следует рассматривать как индивидуально, так и в совокупности при планировании программы предотвращения беременности:

а) образовательные инструменты, направленные на работников системы здравоохранения и пациентов, в целях информирования в отношении тератогенного риска и необходимых действий для минимизации данного риска, например, руководство по использованию более чем одного метода контрацепции и руководство по различным видам контрацептивных средств; информация для пациента в отношении длительности периода, в течение которого следует избегать беременности после прекращения лечения;

б) контролируемый доступ на уровне назначения или отпуска лекарственного препарата с обеспечением выполнения теста на беременность и контролем отрицательных результатов медицинским и фармацевтическим работником перед назначением или отпуском лекарственного препарата (и);

в) ограничение максимального срока действия рецепта 30 днями;

г) консультирование в случае непреднамеренной беременности и оценка исхода любой случайной беременности.

Следует также рассмотреть целесообразность внедрения и дизайн регистра беременных для регистрации данных по всем пациенткам, которые забеременели в процессе лечения или в соответствующий период времени с момента окончания лечения, например, 3 месяца.

12.2.2.1.3.2. Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения.

Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения является активной формой информирования, посредством которой важная информация по безопасности предоставляется непосредственно определенным специалистам системы здравоохранения держателем регистрационного удостоверения или уполномоченным органом государств-членов в целях информирования о

необходимости предпринять серьезные действия или адаптировать принятую медицинскую практику с целью минимизации определенных рисков и (или) снижения тяжести нежелательных реакций лекарственного препарата (см. раздел 11 настоящих Правил).

12.2.3. Выполнение мер минимизации рисков.

Дополнительные меры минимизации риска могут включать одну или более активных мер, которая должна быть внедрена и выполняться в определенной целевой аудитории. Надлежащее внимание должно уделяться как временным рамкам реализации меры минимизации риска, так и процедурам, направленным на достижение целей в целевой группе. Например, однократное выполнение образовательных инструментов или методов «перед запуском» программы по реализации мер может быть недостаточным для обеспечения того, чтобы охватить информацией всех потенциальных медицинских работников, выписывающих лекарственный препарат, и (или) потребителей, в том числе новых медицинских работников и потребителей. Может возникнуть необходимость в дополнительном периодическом перераспределении инструментов или методов после запуска программы по реализации мер. Надлежащее внимание должно уделяться общему формату образовательных инструментов или методов для обеспечения четкого различия от любого рода рекламных материалов. Представление образовательных материалов для согласования в уполномоченный орган государства-члена должно осуществляться отдельно от передачи рекламного материала, при этом в сопроводительном письме должно быть обозначено, являются ли материалы рекламными или образовательными. Образовательные материалы следует распространять отдельно от рекламных материалов, они должны содержать указание, что материал не является рекламным. Механизмы обеспечения качества должны гарантировать, что имеющиеся

системы распространения соответствуют поставленной цели меры минимизации риска и являются контролируемыми.

12.2.4. Эффективность мер минимизации риска.

Оценка эффективности мер минимизации риска является необходимой для установления эффективности активных мер минимизации риска, причин неэффективности, а также необходимости корректирующих действий. Оценка эффективности выполняется по каждой мере минимизации риска и для программы в целом.

Оценка эффективности мер должна рассматривать различные аспекты выполняемой меры минимизации риска: сам процесс (т.е. степень выполнения запланированной программы), ее воздействие на осведомленность и изменения в поведении целевой группы, а также результат (т.е. в какой степени были достигнуты предварительно определенные цели минимизации риска, за короткий или длительный срок). Время оценки каждого аспекта активной меры должно быть тщательно спланировано в рамках ПУР до инициирования мер.

Для оценки эффективности мер по минимизации риска следует использовать две группы показателей:

а) показатели процесса;

б) показатели результата.

Показатели процесса необходимы для сбора доказательств успешности осуществления всех этапов мер минимизации риска. Данная группа показателей процесса должна обеспечить оценку степени выполнения запланированной программы и достижение требуемого влияния на поведение или действия целевой группы. Показатели выполнения программы должны быть определены заранее и отслеживаться на протяжении выполнения программы. Полученные данные и опыт могут быть использованы для оптимизации

корректирующих действий в случае их необходимости. Оценка выполнения процесса также может улучшить понимание процессов и причинных механизмов, в силу которых дополнительные меры минимизации риска позволили или нет добиться желаемого контроля специфических рисков.

Показатели результата обеспечивают общую оценку степени контроля риска, достигнутого посредством внедренных мер минимизации риска. Например, когда целью оперативной меры является снижение частоты и (или) тяжести нежелательной реакции, конечный критерий успеха будет привязан к данной цели.

По результатам процедуры оценки эффективности мер минимизации риска делается вывод о возможности дальнейшего выполнения оцениваемой меры минимизации риска без изменений, либо о необходимости внесения изменений в выполняемую деятельность. Оценка эффективности мер минимизации риска может свидетельствовать, что деятельность по минимизация риска является недостаточной и должна быть усилена (например, посредством внесения изменений в предостережения или рекомендации в общую характеристику лекарственного препарата или инструкцию по медицинскому применению, посредством улучшения четкости рекомендаций по минимизации риска и (или) подключением дополнительных инструментов по минимизации риска или улучшением существующих). Иным результатом процедуры оценки может являться определение несоответствия мер минимизации риска, либо отсутствия в ней требуемой направленности, в связи с чем может быть уменьшен объем работ по программе или ее рассмотрено ее упрощение (например, уменьшив число инструментов или методов по минимизации риска или частоту выполнения элементов мер).

В дополнение к оценке эффективности мер минимизации риска в управлении проблемами по безопасности также очень важно оценить, может ли дополнительная мера минимизации риска иметь непреднамеренные (негативные) последствия для рассматриваемой проблемы здоровья населения на приближенном или отдаленном временном интервале.

12.2.4.1. Показатели процесса.

Показатели процесса являются параметрами оценки объема выполнения изначальной программы, и (или) изменений в ее выполнении. Показатели процесса должны дополнять, а не замещать оценку достижения намеченных целей посредством реализации мер минимизации риска (т.е. показатели результата). В зависимости от характера активных мер, различные показатели процесса могут быть определены для оценки их эффективности.

12.2.4.1.1. Достижение целевой популяции.

Когда меры минимизации риска включают предоставление информации и руководств для работников системы здравоохранения и (или) пациентов посредством образовательных методов, следует использовать меры оценки распространения информации для получения базовых данных по выполнению. Данные показатели должны быть ориентированы на оценку соответствия используемого инструмента для целевой аудитории (например, соответствующий язык, рисунки, диаграммы или иная графическая поддержка) или оценку фактического получения материалов целевой группой.

12.2.4.1.2. Оценка клинических знаний.

В целях оценки осведомленности целевой аудитории и уровня знаний, полученных посредством образовательных оперативных мер и (или) предоставления информации (например, посредством общей

характеристики лекарственного препарата), следует применять строгие научные методы аналитических опросов.

Аналитический опрос обычно включает основные стандартные вопросы, задаваемые по телефону, в личном интервью или самостоятельно отправленные по почте или электронной почте, которые время от времени повторяются. Такой подход может быть адаптирован к контролю отношения и осведомленности в репрезентативных группах работников системы здравоохранения и (или) пациентов посредством соответствующих психометрических величин. Для выполнения оценки следует определить адекватный объем выборки, включение в которую выполнять с использованием рандомизации.

Надлежащее внимание следует уделить целям аналитического опроса, дизайну исследования, объему выборки и репрезентативности, операционным определениям зависимых и независимых переменных, а также статистическому анализу. Тщательное внимание должно быть также уделено выбору наиболее соответствующих инструментов по сбору данных (например, анкеты, опросники).

12.2.4.1.3. Оценка клинических действий.

В целях оценки эффективности образовательных оперативных мер и (или) информационного обеспечения, следует определить не только клинические знания, но и вытекающие из знаний клинические действия (например, назначение лекарственного препарата). Исследования по использованию лекарственного препарата посредством вторичного использования данных электронных медицинских карт следует рассматривать как ценный инструмент для количественной оценки клинических действий для представителя целевой группы. Анализ листов назначения лекарственных препаратов, особенно во взаимосвязи с другими данными пациентов (например, клинические и демографические

данные), может обеспечить оценку назначения лекарственных препаратов, включая совместное назначение двух взаимодействующих лекарственных препаратов, соответствие рекомендациям по лабораторному мониторингу, а также выбор и контроль состояния пациента. Применяя соответствующие статистические методы (например, анализ динамических рядов, анализы выживаемости, логистическая регрессия) для когорты потребителей лекарственных препаратов можно сделать оценку различных аспектов назначения или применения лекарственных препаратов, что может обеспечить понимание за рамками исключительно описательных доказательств.

12.2.4.2. Показатели результата.

Конечными индикаторами успешности программы минимизации риска являются результаты безопасности, т.е. частота и (или) степень тяжести нежелательных реакций в связи с воздействием лекарственных препаратов на пациента вне рамок интервенционного исследования (т.е. в рамках неинтервенционного исследования), данные результаты по безопасности должны являться индикаторами результата. Оценка, основанная на данных показателях, должна включать сравнение эпидемиологических мер частотности результата, такие как показатель частоты или кумулятивной частоты нежелательной реакции, полученный в контексте исследований безопасности на пострегистрационном этапе. В соответствии с любым подходом строгие научные и признанные принципы эпидемиологического исследования всегда должны быть руководством для оценки конечного рассматриваемого показателя результата. Следует учитывать сравнение частоты до и после выполнения мер минимизации риска. Когда выполнение оценки и расчета до и после выполнения мер является практически неосуществимым (например, меры минимизации риска были введены в действие в момент получения

регистрационного удостоверения), показатель частоты исхода, полученный на этапе после выполнения мер, соотносится с заранее определенным референтным значением, полученным из литературных источников, ретроспективных данных медицинских карт пациентов, ожидаемой частоты в общей популяции (например, наблюдаемый анализ в сравнении с предполагаемым) и должен учитывать возможный эффект стимулирования репортирования. Выбор группы сравнения должен быть надлежащим образом обоснован.

Уровень спонтанного репортирования (т.е. число сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях за фиксированный период времени) не следует рассматривать как приемлемую оценку частоты нежелательных явлений в популяции, получающей лечение, за исключением особых обстоятельств, когда базисная частота нежелательного явления в группе незначительная и существует выраженная взаимосвязь между лечением и нежелательной реакцией. При таких обстоятельствах, когда прямое определение степени риска в рассматриваемой группе является практически неосуществимым, спонтанные сообщения могли бы позволить сделать предположение относительно приблизительного значения частоты нежелательной реакции в группе, при условии, что некоторые разумно обоснованные данные могут быть получены для оценки показателя уровня репортирования в контексте применения лекарственного препарата. Однако, характерные погрешности, которые влияют на уровень репортирования в отношении предполагаемых нежелательных реакций, могут привести к результатам, вводящим в заблуждение. Например, введение программы минимизации риска как реакция на проблему по безопасности, выявленную на этапе пострегистрационного мониторинга лекарственного препарата, может способствовать повышению осведомленности в отношении определенных

нежелательных реакций, что, в конечном счете, может привести к повышенному показателю репортирования. При таких обстоятельствах анализ спонтанного репортированияи может привести к ошибочному заключению, что вмешательство оказалось неэффективным. Сниженные показатели отчетности за определенный временной промежуток могут также привести к ошибочному заключению, что вмешательство оказалось эффективным.

12.2.5. Координация.

Если несколько лекарственных препаратов, в том числе лекарственные препараты, с одинаковым действующим веществом, имеются в наличии на рынке, должен быть выработан целостный подход в применении дополнительных мер минимизации риска, предусмотренный уполномоченными органами государств-членов. Когда возникает необходимость в координационных действиях для группы лекарственных препаратов, соответствующим образом должен быть выработан согласованный подход. При таких обстоятельствах предварительное планирование должно обеспечить, чтобы эффективность мер минимизации риска оценивалась для каждого отдельного лекарственного препарата, а также для лекарственных препаратов в совокупности.

12.2.6. Системы качества мер минимизации риска.

Хотя в разработку и осуществление мер минимизации риска могут быть вовлечены многие эксперты, окончательная ответственность за качество, точность и научную целостность таких мер возлагается на держателя регистрационного удостоверения и лица уполномоченного по фармаконадзору в государствах-членах.

Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обновление плана управления рисками в случае появления новой информации, а также должен применять принципы качества, детально

изложенные в разделе 2 настоящих Правил. Отслеживаемые версии плана управления рисками должны быть переданы на рассмотрение и выполнение оценки уполномоченными органами государств-членов. Данные отчеты, план управления рисками и включенные в план системы управления риском, также как и любые документы в отношении мер по минимизации риска, могут подвергаться аудиту или инспектированию.

Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить, чтобы механизмы отчетности по результатам исследований или анализов по оценке эффективности мер минимизации риска подтверждались документально. Данные документы могут подвергаться аудиту или инспекции.

12.3. Ответственность уполномоченных органов государств-членов.

Уполномоченные органы государств-членов несут ответственность на национальном уровне за осуществление дополнительных мер минимизации риска, налагаемых как условие по безопасному и эффективному использованию лекарственного препарата.

В отношении мер минимизации риска, которые были введены после выдачи регистрационного удостоверения, уполномоченные органы государств-членов должны обеспечить оперативное рассмотрение и согласование представленных мер с держателем регистрационного удостоверения.

Уполномоченные органы государств-членов при необходимости могут оказать содействие согласованию внедряемых мер минимизации риска для генерических лекарственных препаратов с одинаковым действующим веществом. В случае необходимости введения дополнительных мер минимизации риска для генерических лекарственных препаратов, обусловленных проблемами по безопасности действующего вещества, меры минимизации риска, применяемые к

генерическим лекарственным препаратам, следует привести в соответствие с мерами минимизации риска для оригинального лекарственного препарата. При определенных обстоятельствах, в отношении гибридных лекарственных препаратов могут понадобиться дополнительные меры минимизации риска, помимо мер минимизации риска, вводимых для оригинального лекарственного препарата (например, обусловленные различиями в составе, способе назначения или проблемами несовместимости).

Уполномоченные органы государств-членов должны обеспечить применение любого инструмента или метода по минимизации риска. Уполномоченные органы государств-членов должны согласовать с заявителем или держателем регистрационного удостоверения формат и средства инструментов или методов минимизации риска, включая печатные материалы, интернет-платформы и иные аудио-видио средства, а также планирование (график) оперативных мер перед выходом лекарственного препарата на их рынок или в любое иное время в случае необходимости.

Уполномоченный орган государства-члена принимает самостоятельное решение в отношении выбора соответствующих национальных образовательных материалов и иных инструментов или методов по минимизации риска, при этом рекомендуется согласование между уполномоченными органами государств-членов ключевых элементов плана управления рисками. Уполномоченные органы государств-членов на национальном уровне осуществляют контроль результатов введения мер минимизации риска.

12.4. Ответственность держателей регистрационных удостоверений.

Держатель регистрационного удостоверения должен четко определить цели предложенных дополнительных мер минимизации риска

и показатели оценки их эффективности. Любые дополнительные оперативные меры минимизации риска должны быть разработаны в соответствии с общими принципами, сформулированными в разделах 12.2.1 и 12.2.2 настоящих Правил, и иметь полное документальное подтверждение в программе минимизации риска (см. раздел 6 настоящих Правил).

Меры, одобренные уполномоченным органом государства-члена в плане минимизации риска, должны быть выполнены на национальном уровне. Держатель регистрационного удостоверения должен представлять информацию в отношении статуса выполнения дополнительных мер минимизации риска согласно предварительной договоренности с уполномоченными органами государств-членов, а также информировать уполномоченные органы государств-членов в отношении любых изменений, сложностей или вопросов, возникающих при выполнении дополнительных мер минимизации риска. Любые соответствующие изменения в отношении инструментов или методов выполнения мер минимизации риска должны быть согласованы с уполномоченными органами государств-членов до введения изменений в действие.

При введении в действие инструментов или методов на основе интернет-технологий держатель регистрационного удостоверения должен применять требования, характерные для каждого из государств-членов, с учетом потенциальных проблем, связанных с доступностью, распознаваемостью, ответственностью, конфиденциальностью и защитой данных.

В отношении генерических лекарственных препаратов держатель регистрационного удостоверения должен разработать меры минимизации риска в соответствии с объемом, направленностью, содержанием и форматом инструментов или методов, применяемых для оригинального

лекарственного препарата. Составление графика и планирование оперативных мер должны быть надлежащим образом скоординированы в целях минимизации нагрузки на системы здравоохранения.

Оценка эффективности мер минимизации риска в отношении генерических лекарственных препаратов должна быть сделана держателем регистрационного удостоверения в тесном сотрудничестве с уполномоченными органами государств-членов. В случае обоснованности проведения исследований, в целях минимизации нагрузки на системы здравоохранения настоятельно рекомендуется проведение совместных исследований. Например, если назначено проведение проспективного когортного исследования, включение в исследование должно быть независимым от назначения лекарственного препарата с определенным торговым наименованием или от определенного производителя лекарственного препарата. В этих случаях регистрация данных определенного лекарственного препарата является важной в целях быстрой идентификации любого нового риска, присущего конкретному лекарственному препарату.

Держатель регистрационного удостоверения должен контролировать результаты мер минимизации риска, которые включены в ПУР. Общие принципы оценки эффективности предусмотрены в пункте 12.2.4. настоящих Правил.

Держатель регистрационного удостоверения должен представить отчет в отношении оценки эффективности дополнительных мер минимизации риска, имеющих отношение к оценке соотношения польза-риск в периодическом обновляемом отчете по безопасности.

Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить своевременную связь с уполномоченными органами государств-членов для выполнения соответствующей регуляторной оценки и действий.

12.5. Работники системы здравоохранения и пациенты.

Сотрудничество работников системы здравоохранения и пациентов является крайне важным фактором, необходимым для успешного выполнения образовательных программ и (или) программ контролируемого доступа в целях оптимизации соотношения польза-риск. Желательно, чтобы этими сторонами уделялось требуемое внимание любой мере минимизации риска, которая может быть введена для обеспечения безопасного и эффективного использования лекарственных препаратов.

12.6. Влияние эффективности мер минимизации риска на ПУР и ПООБ.

Обновления периодического обновляемого отчета по безопасности и плана управления рисками должны включать суммарную оценку результата дополнительных мер минимизации риска, введенных для уменьшения важных рисков, связанных с применением лекарственного препарата. В ПУР акцент должен быть сделан на том, как выполняемая деятельность и ее результаты отражается на планировании мер минимизации риска и (или) фармаконадзора. В ПООБ должна быть сделана оценка воздействия введенных мер на профиль безопасности и (или) соотношение польза-риск лекарственного препарата. В общем, акцент должен быть сделан на информацию, которая получена в процессе отчетного периода или с момента осуществления самых недавних мер по минимизации риска.

Результаты оценки эффективности мер минимизации риска во всех случаях подлежат включению в ПУР. Как часть такой критической оценки держатель регистрационного удостоверения должен сделать наблюдения в отношении факторов, способствующих достижению цели или, напротив, приводящих к недостаточности или неэффективности мер минимизации

риска. Такой критический анализ может включать ссылку на опыт за пределами государств-членов, если таковой имеется.

Оценка эффективности мер минимизации риска должна быть акцентирована на то, были ли они успешными в отношении минимизации целевого риска. Оценка выполняется с использованием комбинации показателей процесса и результата, в соответствии с описанием в пункте 12.2.4. настоящих Правил. Рекомендуется сделать разграничение между мерами минимизации риска, введенными в момент выдачи удостоверения о государственной регистрации и теми мерами, которые были введены позднее на пострегистрационном этапе.

Оценку эффективности мер минимизации риска должна быть представлена с учетом следующих рекомендаций:

а) оценка должна представлять контекст путем:

– краткого описания введенных мер минимизации риска;

– определения их целей;

– описания выбранного процесса и показателей результата;

б) оценка должна включать соответствующий анализ характера нежелательных реакций, включая их серьезность и предотвратимость. Где это уместно, следует также включить логистические факторы, которые могут повлиять на клиническое выполнение мер минимизации риска;

в) оценка должна включать исследование выполнения мер минимизации риска в рутинной клинической практике, включая все отклонения от первоначального плана. Такая оценка может включать результаты исследований использования лекарственного препарата;

г) показатели результата (т.е. частота и (или) серьезность нежелательных реакций), как правило, должны являться ключевыми конечными точками при оценке степени достижения поставленных задач при выполнении мер минимизации риска.

Предложения в отношении изменений по совершенствованию мер управления рисками должны быть представлены в соответствующем разделе ПООБ. План минимизации рисков следует обновлять с учетом поступающей информации в отношении эффективности мер минимизации риска.

Частота обновления ПУР должна быть пропорциональной рискам лекарственного препарата. В общем, обновления ПУР должны быть акцентированы на программу минимизации риска и представление обновлений по осуществлению мер минимизации риска, где это применимо. В случае обновления ограниченного количества разделов, разделы, которые подвергались изменениям, должны быть перечислены в сопроводительном письме при представлении документации. В случае если по результатам выполнения мер минимизации риска требуется внесение изменений в общую характеристику лекарственного препарата, основания и данные изменения должны подтверждаться подачей ПООБ, отражающего указанные аспекты.

12.7. Прозрачность.

Уполномоченные органы государств-членов обеспечивают прозрачность и доступность информации по введенным мерам минимизации риска путем размещения на соответствующих интернет-порталах следующей информации: действующей общей характеристики лекарственного препарата; резюме плана управления рисками с указанием введенных мер минимизации риска.

13. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ

13.1. Введение.

Фармаконадзор является жизненно важной функцией системы здравоохранения, поскольку имеет своей целью быстрое выявление и

реагирование на потенциальные угрозы безопасности, связанные с использованием лекарственных препарата.

Государственная регистрация лекарственного препарата осуществляется на основании положительного на момент регистрации соотношения польза-риск лекарственного препарата для определенный целевой группы пациентов, в пределах одобренного(-ых) показания(-ий) и рекомендаций по применению. Однако не все риски могут быть выявлены к моменту первоначальной регистрации, некоторые риски выявляются на пострегистрационном этапе при широком применении лекарственного препарата на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата. Для обеспечения возможности выполнения контроля безопасности лекарственных препаратов пропорционально уровню риска, сопряженному с их применением, целесообразным является формирование перечня лекарственных препаратов, требующих расширенного сбора данных по безопасности после их регистрации, что означает введение концепции дополнительного мониторинга в отношении некоторых лекарственных препаратов.

Уполномоченными органами государств-членов создается, поддерживается в актуальном состоянии и публикуется единый список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу (далее – Список) на территории государств-членов. Данные лекарственные препараты в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению обозначаются перевернутым черным равнобедренным треугольником ▼, который сопровождается следующей пояснительной надписью: «Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам

системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях».

13.2. Структуры и процессы.

13.2.1. Принципы присвоения статуса дополнительного мониторинга лекарственному препарату.

Регистрация всех лекарственных препаратов осуществляется на основании признания соотношения польза-риск положительным с учетом имеющихся на момент регистрации сведений (данных клинических исследований (испытаний), которые проводились при разработке лекарственного препарата). Однако нежелательные реакции, которые возникают редко, либо развиваются при длительном применении, могут стать очевидными только после применения лекарственного препарата более широким кругом пациентов и (или) после длительного приема. Кроме того, преимущества и риски, связанные с лекарственным препаратом, возможно, оценивались в условиях, отличающихся от условий повседневной медицинской практики, например, клинические исследования (испытания) могут исключать определенные типы пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями или сопутствующими лекарственными препаратами. Таким образом, после выхода лекарственного препарата на рынок, его использование различными популяционными группами требует постоянного мониторинга. Держатели регистрационного удостоверения и уполномоченные органы государств-членов осуществляют постоянный мониторинг лекарственных препаратов для получения появляющейся информации по безопасности, а также выполняют оценку ее влияния на соотношение польза-риск лекарственного препарата. Однако некоторые лекарственные препараты требуют выполнения более интенсивного сбора данных по безопасности после прохождения государственной регистрации

с тем, чтобы максимально быстро выявлять любые новые значимые проблемы по безопасности и немедленно предпринимать надлежащие меры. Для повышения эффективности мониторинга безопасности определенных лекарственных препаратов и для стимулирования более интенсивного представления спонтанных сообщений о выявленных нежелательных реакциях, введена концепция дополнительного мониторинга.

Статус дополнительного мониторинга может присваиваться лекарственному препарату во время выдачи удостоверения о государственной регистрации или на более поздних этапах жизненного цикла лекарственного препарата при выявлении в процессе пострегистрационного мониторинга новой проблемы, связанной с безопасностью. В частности, статус дополнительного мониторинга важен при выдаче регистрационных удостоверений на лекарственные препарата, содержащие новое действующее вещество, для всех лекарственных препаратов биологического происхождения, которые являются приоритетами для осуществления фармаконадзора. Уполномоченные органы государств-членов могут также потребовать введение статуса дополнительного мониторинга для лекарственного препарата при определенных обстоятельствах, например, по результатам проведения пострегистрационного исследования безопасности (ПРИБ) или ограничений в отношении безопасного и эффективного использования лекарственного препарата.

13.2.2. Обмен данными и прозрачность.

Статус дополнительного мониторинга должен доводиться до сведения работников системы здравоохранения и пациентов таким образом, чтобы число сообщений о предполагаемых нежелательных реакциях повышалось, но при этом не создавалась чрезмерная тревога.

Этого можно достигнуть, например, подчеркивая необходимость лучшей характеристики профиля безопасности нового лекарственного препарата путем выявления дополнительных рисков, но соотнося эти потенциальные риски с доказанными преимуществами и терапевтической пользой данного лекарственного препарата. Общедоступный список лекарственных препаратов со статусом дополнительного мониторинга должен постоянно обновляться уполномоченным органом государства-члена в сфере обращения лекарственных средств. Кроме того, работники системы здравоохранения и пациенты должны иметь возможность легко распознавать эти продукты по их маркировке. Публикация списка вместе с соответствующим сообщением должна побуждать работников системы здравоохранения и пациентов сообщать обо всех подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственные препараты, подлежащие дополнительному мониторингу.

13.3. Критерии включения лекарственного препарата в список дополнительного мониторинга.

13.3.1. Обязательные критерии включения.

В список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу, включаются следующие категории лекарственных препаратов:

а) лекарственные препараты, регистрируемые на территории государства-члена, содержащие новое действующее вещество. Которое до вступления в силу данных Правил не было зарегистрировано ни в одном из государств-членов в составе какого-либо лекарственного препарата;

б) лекарственные препараты биологического происхождения, регистрируемые на территории государства-члена после вступления в силу данных Правил;

в) лекарственные препараты, на которые уполномоченным органом государтва-члена было затребовано выполнение ПРИБ на момент выдачи удостоверения о государственной регистрации или после выдачи удостоверения о государственной регистрации.

13.3.2. Дополнительные (факультативные) критерии включения.

По запросу уполномоченного органа государства-члена лекарственные препараты могут быть включены в список подлежащих дополнительному мониторингу на основании следующих дополнительных критериев включения:

а) рекомендации по применению лекарственного препарата содержат существенные ограничения, необходимые для обеспечения его безопасного и эффективного применения;

б) уполномоченным органом государства-члена определено использование иных мер по обеспечению безопасности лекарственного препарата в системе управления рисками;

в) уполномоченным органом государства-члена установлено обязательство для держателя регистрационного удостоверения провести пострегистрационное исследование эффективности.

Решение по включению лекарственного препарата в список подлежащих дополнительному мониторингу должно также учитывать вопрос о целесообразности данного статуса с учетом иных дополнительных мероприятий фармаконадзора, предложенных в плане управления рисками.

13.4. Критерии определения начального времени корректировки списка лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу.

13.4.1. Обязательные критерии.

Для лекарственных препаратов, содержащих новые действующие вещества, а также для всех лекарственных препаратов биологического происхождения начальный период включения составляет пять лет от даты государственной регистрации на территории государства-члена.

13.4.2. Дополнительные критерии.

Для лекарственных препаратов, включенных список на основании установления определенных условий (проведение пострегистрационных исследований безопасности, эффективности, требований к системе управления рисками) период включения в список связан с выполнением соответствующих условий и обязательств, возложенных на держателя регистрационного удостоверения, и определяется уполномоченным органом государств-членов сообразно их выполнению и получаемым результатам.

На протяжении жизненного цикла возможно неоднократное включение лекарственного препарата в список подлежащих дополнительному мониторингу.

13.5. Обязанности уполномоченных органов государств-членов.

Уполномоченным органам государств-членов следует:

а) информировать уполномоченные органы других государств-членов о принятом решении по включению регистрируемых (зарегистрированных) лекарственных препаратов в список подлежащих дополнительному мониторингу; обеспечить представление электронной ссылки на веб-страницу уполномоченного органа государства-члена, где открыт общий

доступ к информации о лекарственном препарате и резюме плана управления рисками;

б) опубликовать на своих веб-порталах список лекарственных препаратов, зарегистрированных на своих территориях, которые подлежат дополнительному мониторингу. В списке указывается электронная ссылка на веб-страницу уполномоченного органа государства-члена, где открыт общий доступ к информации о лекарственном препарате и резюме плана управления рисками;

в) информировать уполномоченные органы других государств-членов о зарегистрированных по национальной процедуре лекарственных препаратах, включенных в список подлежащих дополнительному мониторингу;

г) учитывать список подлежащих дополнительному мониторингу лекарственных препаратов при определении частоты и особенностей выполняемых процедур по обнаружению сигналов;

д) информировать соответствующего держателя регистрационного удостоверения о принятии решения по включению в список лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу;

е) принимать все надлежащие меры для того, чтобы работники системы здравоохранения и пациенты сообщали о любых подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственный препарат, включенное в список подлежащих дополнительному мониторингу;

ж) выполнять ежемесячное обновление списка лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу.

13.6. Обязанности держателей регистрационных удостоверений.

Держатель регистрационного удостоверения обязан:

а) включить в общую характеристику лекарственного препарата и инструкцию по медицинскому применению своих лекарственных препаратов, включенных в список подлежащих дополнительному мониторингу, символ черного треугольника ▼, а также стандартное пояснение о дополнительном мониторинге;

б) включить информацию о статусе дополнительного мониторинга в любой материал, который будет распространяться среди работников системы здравоохранения и пациентов, а также должен приложить все усилия, чтобы стимулировать репортирование нежелательных реакций, как это согласовано с уполномоченными органами государств-членов;

в) представить уполномоченным органам государств-членов данные и подтверждения статуса выполнения каких-либо условий, накладываемых данными уполномоченными органами;

г) в установленном законодательством порядке представить соответствующие изменения в общую характеристику лекарственного препарата и инструкцию по медицинскому применению по включению или удалению черного символа и стандартизированной пояснительной формулировки.

13.7. Черный символ и пояснительная записка.

Для лекарственных препаратов, включенных в список подлежащих дополнительному мониторингу, общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению должны содержать

обозначение перевернутого черного равнобедренного треугольника ▼, которое сопровождается следующей пояснительной надписью:

«Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях».

После того как лекарственный препарат включен в список или удален из него, держатель регистрационного удостоверения обязан внести соответствующие изменения в общую характеристику лекарственного препарата и инструкцию по медицинскому применению, чтобы включить или удалить, в зависимости от обстоятельств, черный символ, заявление и стандартную пояснительную записку. Если решение о включении лекарственного препарата в список или удалении из списка делается при выполнении процедуры, установленной в праве Союза или законодательства государства-члена (например, процедуры государственной регистрации или перерегистрации, внесения изменений в общую характеристику лекарственного препарата), то содержание общей характеристики лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению требуется обновить до завершения процедуры, чтобы включить в информацию о лекарственном препарате или удалить из нее черный треугольник и стандартную пояснительную записку. Если решение о включении лекарственного препарата в список или удалении из него принимается вне рамок проведения процедуры, установленной в праве Союза или законодательстве государства-члена, то держатель регистрационного удостоверения обязан в установленном законодательством порядке внести соответствующие изменения в общую характеристику лекарственного перпарата и инструкцию по медицинскому применению.